This is a digital copy of a book that was preserved for generations on library shelves before it was carefully scanned by Google as part of a project to make the world's books discoverable online.

It has survived long enough for the copyright to expire and the book to enter the public domain. A public domain book is one that was never subject to copyright or whose legal copyright term has expired. Whether a book is in the public domain may vary country to country. Public domain books are our gateways to the past, representing a wealth of history, culture and knowledge that's often difficult to discover.

Marks, notations and other marginalia present in the original volume will appear in this file - a reminder of this book's long journey from the publisher to a library and finally to you.

Usage guidelines

Google is proud to partner with libraries to digitize public domain materials and make them widely accessible. Public domain books belong to the public and we are merely their custodians. Nevertheless, this work is expensive, so in order to keep providing this resource, we have taken steps to prevent abuse by commercial parties, including placing technical restrictions on automated querying.

We also ask that you:

+ *Make non-commercial use of the files* We designed Google Book Search for use by individuals, and we request that you use these files for personal, non-commercial purposes.

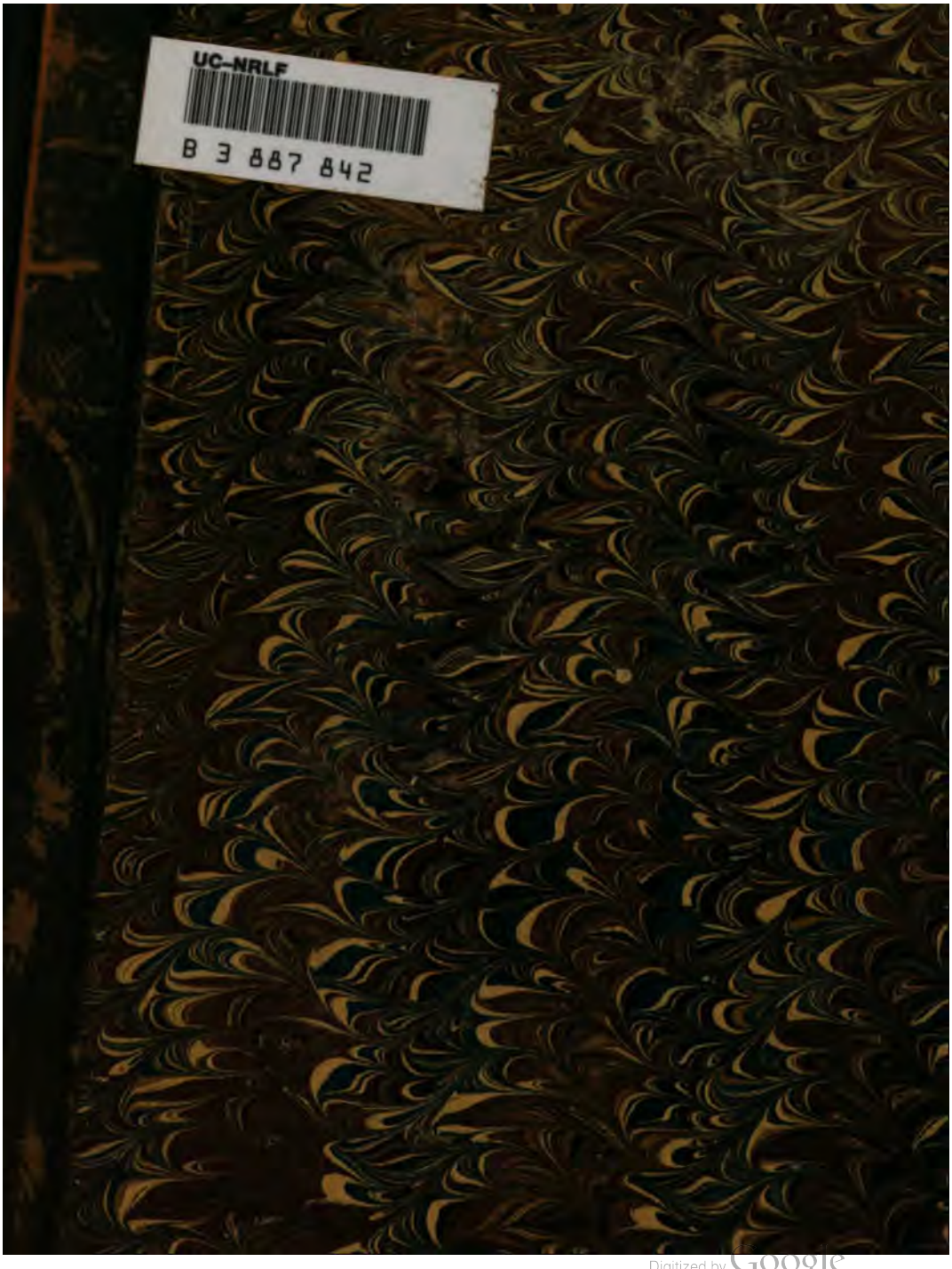
+ *Refrain from automated querying* Do not send automated queries of any sort to Google's system: If you are conducting research on machine translation, optical character recognition or other areas where access to a large amount of text is helpful, please contact us. We encourage the use of public domain materials for these purposes and may be able to help.

+ *Maintain attribution* The Google "watermark" you see on each file is essential for informing people about this project and helping them find additional materials through Google Book Search. Please do not remove it.

+ *Keep it legal* Whatever your use, remember that you are responsible for ensuring that what you are doing is legal. Do not assume that just because we believe a book is in the public domain for users in the United States, that the work is also in the public domain for users in other countries. Whether a book is still in copyright varies from country to country, and we can't offer guidance on whether any specific use of any specific book is allowed. Please do not assume that a book's appearance in Google Book Search means it can be used in any manner anywhere in the world. Copyright infringement liability can be quite severe.

About Google Book Search

Google's mission is to organize the world's information and to make it universally accessible and useful. Google Book Search helps readers discover the world's books while helping authors and publishers reach new audiences. You can search through the full text of this book on the web at `http://books.google.com/`


UC-NRLF
B 3 887 842
Digitized by Google

Main Lib.

LIBRARY
OF THE
UNIVERSITY OF CALIFORNIA.
GIFT OF
MRS. WILLIAM H. CROCKER.
Class

BIOLOGY
LIBRARY
G

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

ARCHIV

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

PROF. R. BOEHM IN LEIPZIG, PROF. O. BOLLINGER IN MÜNCHEN, PROF. E. BOSTRÖM IN GIESSEN, PROF. C. GAEHTGENS IN GIESSEN, PROF. E. HARNACK IN HALLE, PROF. F. HOFFMANN IN LEIPZIG, PROF. F. HOFMEISTER IN PRAG, PROF. M. JAFFÉ IN KÖNIGSBERG, PROF. E. KLEBS IN ZÜRICH, PROF. PH. KNOLL IN PRAG, PROF. E. KÜLZ IN MARBURG, PROF. TH. LANGHANS IN BERN, PROF. L. LICHTHEIM IN BERN, PROF. W. MARMÉ IN GÖTTINGEN, PROF. HANS MEYER IN MARBURG, PROF. B. NAUNYN IN KÖNIGSBERG, PROF. M. v. NENCKI IN BERN, PROF. E. NEUMANN IN KÖNIGSBERG, PROF. F. PENZOLDT IN ERLANGEN, PROF. H. QUINCKE IN KIEL, PROF. F. v. RECKLINGHAUSEN IN STRASSBURG, PROF. F. RIEGEL IN GIESSEN, DR. L. RIESS IN BERLIN, PROF. O. SCHMIEDEBERG IN STRASSBURG, PROF. JUL. SCHREIBER IN KÖNIGSBERG, PROF. H. SCHULZ IN GREIFSWALD, PROF. R. THOMA IN DORPAT, PROF. C. WEIGERT IN FRANKFURT A. M.

REDIGIRT VON

Dr. B. NAUNYN UND Dr. O. SCHMIEDEBERG

PROF. D. MEDIC. KLINIK IN KÖNIGSBERG I. PR. PROF. D. PHARMAKOLOGIE IN STRASSBURG I. E.

DREIUNDZWANZIGSTER BAND.

MIT 3 TAFELN UND 34 HOLZSCHNITTEN.

LIBRARY OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA

LEIPZIG,

VERLAG VON F. C. W. VOGEL.

1887.

Digitized by Google

QH301
H3
v.23
BIOLOGY
LIBRARY
G
Main Lib.
Biol. Lab.

Digitized by Google

Inhalt des dreiundzwanzigsten Bandes.

Erstes und zweites (Doppel-) Heft
(ausgegeben am 12. Mai 1887).

Seite

I. Die Beobachtung der Circulation beim Warmblüter. Ein Beitrag zur Entstehung des weissen Thrombus. Von Dr. M. Löwit, Privatdocent und Assistent am Institute für experim. Pathologie der deutschen Universität zu Prag. (Tafel I. II) 1

II. Aus dem pharmakologischen Institut zu Leipzig.
Untersuchungen über die Wirkungen der Veratrumalkaloide. Von Dr. med. Heinrich Lissauer 36

III. Aus dem pharmakolog. Universitätsinstitut zu Dorpat.
Das Eisen der Organe bei Morbus maculosus Werlhofii. Von Dr. med. St. Szez. Zaleski, Assistenten am pharm. Institut und Docenten der phys. Chemie am Veterinärinstitut 77

IV. Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.
66. Ueber Quecksilberäthylverbindungen und über das Verhältniss der Quecksilberäthyl- zur Quecksilbervergiftung. Von Dr. Paul Hepp 91

V. Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.
67. Ueber die Wirkung der Hopfenbittersäure. Von Dr. med. H. Dreser, I. Assistenten des Laboratoriums 129

VI. Ueber die Muscarinwirkung am Herzen. Von W. B. Ransom, Trinity College, Cambridge 137

VII. Untersuchungen aus dem Laboratorium der medicinischen Klinik zu Königsberg i. Pr. Mitgetheilt von Dr. O. Minkowski, Privatdocent und Assistent an der medicin. Klinik.
I. Ueber das Verhalten des Muskelglykogens nach der Leberexstirpation von M. Laves. II. Ueber experimentelle Glykosurie bei Vögeln von A. Thiel. III. Ueber den Eisengehalt der Galle bei Polycholie von O. Baserin. IV. Ueber die Umwandlung von Hypoxanthin in Harnsäure im Organismus der Vögel von W. v. Mach 139

VIII. Berichtigung betreffend die Giftigkeit der Phosphor-Sauerstoffverbindungen. Von Prof. Dr. Hugo Schulz in Greifswald 150

Nachtrag zu „Ueber Luftschlucken und Schluckgeräusche". Von Quincke 152

Digitized by Google

104148

Drittes und viertes (Doppel-) Heft
(ausgegeben am 22. Juni 1887).

Seite

IX. Untersuchungen aus dem physiologischen Institute zu Turin.
Ueber die physiologische Wirkung des Cocains. Von Dr. Ugolino Mosso 153

X. Mittheilungen aus dem Institute für experimentelle Pathologie u. Pharmakologie der Universität zu Klausenburg.
Experimentelle Beiträge zur Kenntniss der Darmbewegungen. Von Prof. A. Bokai. A. Ueber die Wirkungen der Darmgase auf die Darmbewegungen 209

XI. Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.
68. Ueber Quillajasäure. Ein Beitrag zur Kenntniss der Saponingruppe. Von Prof. R. Kobert 233

XII. Ueber die giftige Wirkung der chlorsauren Salze. Von F. Marchand in Marburg. (Fortsetzung von Bd. XXII. S. 201) 273

Berichtigungen 316

Fünftes und sechstes (Doppel-) Heft
(ausgegeben am 5. August 1887).

XIII. Aus dem pharmakolog. Universitätsinstitute zu Dorpat.
Zur Frage über die Ausscheidung des Eisens aus dem Thierkörper und zur Frage über die Mengen dieses Metalls bei hungernden Thieren. Von Dr. med. St. Szez. Zaleski 317

XIV. Ueber das Vorkommen der Milchsäure im Blute und ihre Entstehung im Organismus. Von M. Berlinerblau in Warschau 333

XV. Ueber die giftige Wirkung der chlorsauren Salze. Von F. Marchand in Marburg. (Fortsetzung und Schluss von S. 273) 347

XVI. Ueber die Wirkung des Aceton und der Acetessigsäure auf die Nieren. Beitrag zur Pathogenese der Albuminurie und der Nephritis. Von P. Albertoni und G. Pisenti. (Tafel III) 393

XVII. Mittheilungen aus dem Institute für experimentelle Pathologie u. Pharmakologie der Universität zu Klausenburg.
Experimentelle Beiträge zur Kenntniss der Darmbewegungen. Von Prof. A. Bokai. B. Ueber die Wirkung der gesteigerten Körpertemperatur auf die Darmbewegungen 414

XVIII. Die chronische Vergiftung mit Toluylendiamin. Weitere Beiträge zur Lehre vom Icterus. Von E. Stadelmann 427

Digitized by Google

UNIVERSITY OF CALIFORNIA

I.

Die Beobachtung der Circulation beim Warmblüter.

Ein Beitrag zur Entstehung des weissen Thrombus.

Von

Dr. M. Löwit,

Privatdocent und Assistent am Institute für experim. Pathologie der deutschen Universität in Prag.

(Hierzu Tafel I. II.)

I. Einleitung.

Auf Grund früher mitgetheilter Untersuchungen [1]) war ich zu der Anschauung gelangt, dass die Blutplättchen (Bizzozero) in dem normalen und unter normalen Bedingungen circulirenden Blute des Warmblüters nicht präexistiren, dass es daher auch nicht angeht, dieselben als den dritten Formbestandtheil des Blutes anzusprechen, dass dieselben vielmehr in der Form von Plättchen und Scheibchen ausgefälltes und in bestimmter Weise modificirtes Globulin darstellen. Gegen diese Auffassung wurde eine Reihe von Einwendungen erhoben, die ich, soweit ich dies nicht schon gethan habe [2]), hier kurz besprechen möchte. Zunächst muss ich hier aber nochmals betonen, um missverständliche Auslegungen meiner Angaben über die Herkunft der Blutplättchen zu berichtigen, dass die Blutplättchen, wenn sie auch zweifellos aus weissen Blutkörperchen abstammen können, der Hauptmasse nach der Ausfällung des im Blutplasma gelösten Globulin ihre Entstehung verdanken dürften.

Von Eberth und Schimmelbusch [3]) wurde die unter gewissen Bedingungen constatirte Anwesenheit homogener Plättchen im circulirenden Blute als ein Beweis gegen die Globulinnatur derselben geltend gemacht, da, nach meinen Angaben, die Plättchen, solange sie

1) Beiträge zur Lehre von der Blutgerinnung. I. Mittheilung: Sitzungsber. der kaiserl. Akademie der Wissenschaften in Wien. 89. Bd. 1884; II. Mittheilung: Ebendaselbst. 90. Bd. 1884. — Lotos, Jahrbuch für Naturwissenschaften. Neue Folge. VI. Bd. Prag 1885; Fortschritte der Medicin. 1885. III. Bd. Nr. 6 u. 9; Prager medicinische Wochenschrift. 1886. Nr. 6 u. 7.

2) Fortschritte der Medicin. 1885. Nr. 6 und 9; Prager medicinische Wochenschrift. 1886. Nr. 6, 9.

3) Fortschr. d. Medicin. 1885. Nr. 4, 7; Virchow's Archiv. 101. Bd. S. 201 ff.

Digitized by Google

den Charakter vollständig homogener Globulinscheibchen beibehalten haben, im normalen Blutplasma löslich sein sollen. Eine Reihe von Beobachtungen, die in einer früheren Mittheilung [1]) niedergelegt sind, schien nun allerdings darauf hinzuweisen, dass die Umwandlung des Globulincharakters der Plättchen stets parallel gehe mit dem Verluste der homogenen Beschaffenheit derselben, und dass die Fibrinfermententwicklung einen der wesentlichsten Factoren zur Herbeiführung dieser Umwandlung darstellt. Da nun aber in dem normalen circulirenden Blute dieser Factor nicht vorhanden ist, so schienen in demselben gar nicht die Bedingungen für die Gegenwart eines ungelösten typischen Globulinniederschlages vorhanden zu sein, da ein solcher bei der hohen Temperatur und dem Salzgehalt des Blutplasma sofort gelöst werden müsste.

Ich hatte aber bereits in meiner ersten Untersuchung [2]) darauf hingewiesen, dass die „chemische Alteration der Blutplättchen" (Umwandlung des typischen, leicht löslichen in ein modificirtes, schwer lösliches Globulin) „nicht durch die alleinige Einwirkung des Fibrinfermentes, sondern noch durch andere Momente" bedingt wird. Weitere Beobachtungen [3]) hatten nun ergeben, dass die Abänderung der Löslichkeitsverhältnisse der Blutplättchen ganz unabhängig vom Fibrinfermente und von der morphologischen Beschaffenheit der Plättchen noch durch andere Momente hervorgerufen werden kann, unter denen ein veränderter Salzgehalt des Blutplasma selbst eine wesentliche Rolle spielt. Werden solche Bedingungen für das circulirende Blut hergestellt, dann kann es auch in diesem zur Ausfällung homogener Plättchen kommen, die aber dann kein typisches Globulin mehr darstellen, da sie in verdünnten Neutralsalzlösungen oder in verdünnten Säuren nur sehr schwer oder gar nicht löslich sind. Es können also homogene Plättchen im circulirenden Blute unter gewissen Bedingungen auftreten, meinen Befunden entsprechend muss aber dann immer bereits eine Veränderung in der Zusammensetzung des Blutes eingetreten sein.

Vor Kurzem hat auch Laker [4]) gegen meine Auffassung über die Bedeutung der Blutplättchen nicht unwesentliche Bedenken erhoben.

Die morphologische Uebereinstimmung von ausgefällten Globulinniederschlägen und Blutplättchen wird auch von Laker anerkannt,

1) Sitzungsberichte der kaiserl. Akademie der Wissensch. in Wien. 90. Bd.

2) Ebendaselbst. 90. Bd. S. 122.

3) Prager med. Wochenschrift. 1886. S. 8 des Separatabdrucks.

4) Sitzungsberichte der kaiserl. Akademie der Wissensch. in Wien. III. Abth. 93. Bd. 1886. S. 13 des Separatabdrucks.

Digitized by Google

allein er findet, dass der Globulinniederschlag in verdünnter Kochsalzlösung wie in verdünnten Salzlösungen überhaupt sehr leicht löslich ist, während die Blutplättchen, wie sie in dem in der üblichen Weise der Fingerspitze oder dem angeschnittenen Gefässe entnommenen Blute erscheinen, in diesen Lösungen unlöslich sind. Dieser Umstand spricht nach Laker gegen die Annahme, dass die Blutplättchen ausgefälltes Globulin darstellen.

Hier liegt ein Missverständniss von Laker's Seite vor; die Globulinnatur der Blutplättchen kann, wie ich das des Eingehenden auseinandergesetzt habe, nur an dem fermentfreien Blute constatirt werden, da mit dem Eintritt der Fermententwicklung die mehrfach besprochene „chemische Alteration" der Blutplättchen eintritt. Wenn Laker meint, dass es „nicht zu ersehen ist, welcher Einfluss die ‚Blutscheibchen' (Plättchen), die sofort nach dem Aderlasse im Blute angetroffen werden, falls sie wirklich Globulin wären, in ungelöstem Zustande erhalten sollte", so muss ich darauf erwidern dass es gerade die nach dem Aderlasse rasch eintretende Fermententwicklung, sowie noch andere früher bereits angedeutete Momente sind, welche die Unlöslichkeit der Plättchen bedingen.[1]) Durch diese Verhältnisse wird aber die Globulinnatur der Plättchen vollständig verdeckt.

Meine Auffassung über die Bedeutung der Blutplättchen wurde wesentlich durch den Umstand gestützt, dass beim Auffangen des Kaninchenblutes in gewissen als Lösungsmittel der Globuline bekannten Salzen, wenn man (für das Kaninchenblut) bestimmte Concentrationsverhältnisse der Salzlösungen und bestimmte Mischungsverhältnisse zwischen dem Blute und der Salzlösung einhielt, das Auftreten der Blutplättchen verhindert wurde, wobei eine Auflösung im Blute präexistirender Plättchen ausgeschlossen war. Ich muss bei dieser Gelegenheit bemerken, dass es mir erst nach einer grossen Zahl misslungener Versuche gelang, diese Verhältnisse für das Kaninchenblut festzustellen, und dass bei Nichteinhaltung der gegebenen Vorschriften auch beim Auffangen des Kaninchenblutes in 20—25 proc. Kochsalzlösung Blutplättchen auftreten können. Es kommt eben bei diesen Versuchen, abgesehen von der Art des Auffangens des Blutes in der Salzlösung, alles auf den Salzgehalt des „Salzblutes" an.

Wenn daher Laker Meerschweinchenblut in 20- und 25 proc. NaCl-Lösung so lange einfliessen lässt, „bis die Färbung der Mischung auf das gewünschte Mischverhältniss schliessen liess", und in dieser

1) Vgl. Sitzungsberichte der kaiserl. Akademie der Wissenschaften in Wien. III. Abth. 90. Bd. S. 94 ff. 1884.

Digitized by Google

Mischung Blutplättchen fand, so kann hierdurch die Beweiskraft meiner am Kaninchenblut angestellten Versuche und der aus denselben abgeleiteten Schlussfolgerungen nicht erschüttert werden. Ich halte mich daher für vollkommen berechtigt, an der Annahme festzuhalten, dass die Blutplättchen ausgefälltes Globulin darstellen, das jedoch sehr rasch und sehr leicht eine Umwandlung in einen fibrinähnlichen Körper durchmachen kann. Mit Rücksicht auf diesen letzteren Umstand scheint es mir angezeigt, den früher gewählten Namen „Globulinplättchen", der zu vielfachen Missverständnissen Veranlassung gegeben hat, mit der Bezeichnung „Plättchenfibrin" zu vertauschen, womit auf die leichte Umwandlung des Globulins der Plättchen in einen dem Fibrin nahestehenden Körper hingewiesen werden soll.[1])

II. Beobachtung der Circulation am Ohr der weissen Maus.

Trotzdem alle bisher gegen die Auffassung der Blutplättchen als ausgefälltes Globulin vorgebrachten Einwände einer eingehenden Kritik nicht Stand halten können, trotzdem ferner alle bisher bekannt gewordenen Versuche, welche die Präexistenz der Plättchen in dem normalen Blutstrom beweisen sollten, den Einwand zulassen, dass es sich nicht um präexistirende, sondern um durch die Versuchsbedingungen erst gebildete (ausgefällte) Plättchen handelt, so schien es mir doch geboten, mit Rücksicht auf den Umstand, dass die Annahme von der Präexistenz der Plättchen beim Warmblüter hier und da bereits wie eine gesicherte Thatsache behandelt wird (Baumgarten[2])), sowie mit Rücksicht auf die Bedeutung, welche den Blutplättchen beim Warmblüter nach den Untersuchungen von Eberth und Schimmelbusch[3]) für die Entstehung und Zusammensetzung des experimentell erzeugten weissen Thrombus zukommt, die Frage von der Präexistenz der Plättchen durch die directe Beobachtung der Circulation beim Warmblüter unter geeigneten Versuchsbedingungen der Entscheidung zuzuführen.

Ich hatte bereits früher auf eine Angabe von Bizzozero[4]) hin,

1) Durch die neueren Untersuchungen von Wooldridge (Beiträge z. Physiol. C. Ludwig gewidmet. Festschrift. Leipzig, Vogel. 1887. S. 226 f.) erhält meine Anschauung über die Bedeutung der Blutplättchen eine wesentliche Stütze. Wooldridge hält dieselben geradezu für eine Fibrinogenart (A. Fibrinogen); auch er konnte die leichte Umwandlung derselben in einen fibrinähnlichen Körper constatiren. (Zusatz bei der Correctur.)

2) Berliner klin. Wochenschrift. 1886. Nr. 24.

3) Virchow's Archiv. 1886. 103. Bd. S. 39 ff.; 105. Bd. S. 331 f. und 456 ff.

4) Gazetta degli ospitali. 1884. No. 57.

Digitized by Google

dass man in den Gefässen des Fledermausflügels nach dem einfachen Aufspannen desselben Blutplättchen wahrnehmen könne, Beobachtungen an diesem Object angestellt [1]), ohne mich von der Richtigkeit dieser Angabe überzeugen zu können; ich habe aber die Frage an diesem Object nicht weiter verfolgt, weil ich mir das nöthige Untersuchungsmaterial nicht in grösserer Zahl verschaffen konnte und weil die mehr oder weniger dunkle Pigmentirung des Fledermausflügels eine sichere Beobachtung des Gefässinhalts hochgradig erschwert.

Das Untersuchungsobject, an dem es gelingen sollte, zu entscheiden, ob die Blutplättchen des Warmblüters wirklich präexistiren, musste es gestatten, die Circulation unter möglichst normalen Bedingungen zu beobachten, wobei vor Allem eine durch die Versuchsbedingungen bewirkte Veränderung in der Zusammensetzung des Blutplasma, die an und für sich bereits zum Ausfallen der Plättchen Veranlassung geben konnte, ausgeschlossen werden musste.

Sämmtliche mir bekannt gewordenen Mittheilungen über die Beobachtung der Circulation beim Warmblüter genügen dieser Anforderung nicht, da dieselben im Wesentlichen derart angestellt wurden, dass entweder das ganze Thier (nach Blosslegung des Mesenterium) sammt dem Mikroskop oder blos das als Untersuchungsobject dienende ausgespannte Mesenterium des Thieres (Kaninchen, Hund, Meerschweinchen) in ein erwärmtes Kochsalzbad (0,6 proc. Lösung) eingetaucht wurde (Stricker und Burden Sanderson [2]), Thoma [3]), Kühne und Lea [4]), Bizzozero [5]), Eberth und Schimmelbusch [6])). Werden bei dieser Methode der Beobachtung Blutplättchen in den Gefässen wahrgenommen, so geht es, worauf ich früher bereits hinwies, trotzdem nicht an, die Präexistenz der Plättchen in dem unter normalen Verhältnissen circulirenden Blute als erwiesen anzusehen, weil gerade durch das Eintauchen des ganzen Thieres oder blos des Mesenterium in eine verdünnte Kochsalzlösung Bedingungen für eine Verdünnung des Blutes und damit auch, wie ich das anderwärts [7]) bereits erörterte, für die Ausfällung der Plättchen eingeführt werden.

1) Lotos. VI. Bd. 1885. S. 23 des Separatabdrucks.

2) Quart. journ. of microscop. science. Vol. X. p. 362. 1870. — Stricker, Wiener med. Jahrbücher. 1871. S. 123.

3) Virchow's Archiv. 74. Bd. S. 360.

4) Untersuchungen des physiologischen Institutes der Universität Heidelberg. II. Bd. S. 448.

5) Virchow's Archiv. 90. Bd. S. 261 ff.

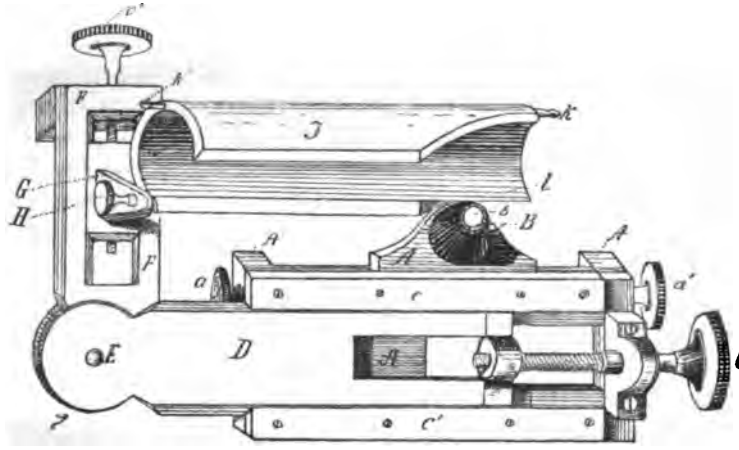
6) Ebenda. 103. Bd. S. 39 ff.

7) Prager medic. Wochenschrift. 1886. Nr. 6 u. 7.

Digitized by Google

Ich richtete daher von vornherein mein Augenmerk auf ein anderes Versuchsobject, das Ohr der weissen Maus; erwies sich dasselbe für eine mikroskopische Durchforschung hinlänglich durchsichtig, so war hier die Möglichkeit geboten, die Circulation bei einem Warmblüter unter vollständig normalen Bedingungen beobachten zu können.

Zu diesem Zwecke wurde von dem Institutsmechaniker Waraus ein einfacher Objectträger für das Mäuseohr verfertigt, der in beistehender Abbildung (Figur A) in halber natürlicher Grösse wiedergegeben ist. Derselbe besteht aus dem eigentlichen Tisch der Vorrichtung (*A*), welcher vermittelst der beiden Stellschrauben (*a a'*) an den Tisch des Mikroskopes befestigt wird, und welcher bei *B* entsprechend der Lichtöffnung des Mikroskoptisches eine konische Hülse



Figur A.

von 2 cm Höhe trägt, an deren oberen Oeffnung (*b*) ein kleiner Abbé'scher Beleuchtungsapparat (Durchmesser der oberen Linse 8,5 mm) fest eingefügt ist. Auf dem Tische *A* kann nun zwischen zwei aufgeschraubten Metallleisten (*c c'*) durch den Schraubentrieb *C* der Messingarm *D* in hinlänglich ausgiebiger Weise in frontaler Richtung hin- und herbewegt werden. Dieser Arm *D* ist bei *E* mit einem Messingrahmen *F* in der Weise unter einem rechten Winkel verbunden, dass *F* gegen *D* geneigt oder von demselben um ein Geringes entfernt werden kann. In dem Messingrahmen *F* kann nun durch den Schraubentrieb *C'* ein Messingbügel *G* in sagittaler Richtung hin- und herbewegt werden, in welchem durch die Schraube *H* eine Hohlwanne *I* für die Aufnahme der Maus be-

Digitized by Google

festigt ist. Durch die Zu- und Abflussröhre *kk'* kann im Bedarfsfalle erwärmtes Wasser durch die Wanne geleitet und einer allzu grossen Abkühlung des Thieres vorgebeugt werden. Es erwies sich aber diese Einrichtung für den von mir zunächst verfolgten Zweck für überflüssig. Die Wanne selbst kann bei geöffneter Schraube *H* um ihre eigene Längsaxe gedreht und dadurch eine verschieden schräge Lage des Thieres gegen den Beleuchtungsapparat bewirkt werden.

Die Maus wird nun entweder auf dem Bauch oder auf dem Rücken liegend derart in die Wanne gelegt, dass das Thier gegen *k* blickt. Das zur Untersuchung verwendete Ohr, das gewöhnlich durch Schwefelcalcium enthaart und durch Befeuchten mit Glycerin durchsichtiger gemacht wurde [1]), wird nun über den Metallrand *l*, der genau in der Höhe des Abbé'schen Beleuchtungsapparates steht, geschlagen und auf einem untergeschobenen Deckglase direct auf den Abbé'schen Beleuchtungsapparat gelegt. Die Verschiebung des Ohres unter dem Mikroskop erfolgt durch die Schraube *C* in frontaler, durch die Schraube *C'* in sagittaler und durch die gleichzeitige Verwendung beider Schrauben in diagonaler Richtung; dadurch ist für einen hinlänglichen Wechsel des Gesichtsfeldes Sorge getragen, der übrigens durch die Beweglichkeit der beiden Arme *D* und *F* gegen einander noch unterstützt wird.

Bezüglich der Narkose des Versuchsthieres ist Folgendes zu bemerken.

Chloroform und Morphium haben sich auch hier vortrefflich bewährt. Es ist aber zu berücksichtigen, dass sowohl weisse, als auch graue Mäuse gegen Chloroform ungemein empfindlich sind. Ich verfahre daher in folgender Weise: Die Mäuse werden zunächst Chloroformdämpfen ausgesetzt; sobald sich die ersten Erscheinungen der beginnenden Betäubung einstellen (flache Athmungen, Umfallen in die Seitenlage), müssen die Mäuse rasch der Einwirkung des Chloroforms entzogen werden. Hier kann eine Verzögerung von wenigen Augenblicken gefährlich werden, da in diesem Stadium sehr leicht plötzliches und irreparables Sistiren der Athmung eintreten kann.

Während des ersten Chloroformschlafes wurden nun je nach der Grösse der Maus 0,00166—0,00664 g Morphium aceticum subcutan injicirt (0,1—0,4 ccm einer Lösung 1 : 60) und hierauf abgewartet, bis die Maus wieder erwacht. Sobald dies eintritt, wird dieselbe neuer-

1) Die kleinen Haare des Mäuseohres stören übrigens die Beobachtung nicht wesentlich, wenn man auch die Enthaarung unterlässt.

Digitized by Google

dings, für ganz kurze Zeit den Chloroformdämpfen ausgesetzt und dies so lange wiederholt, bis die Morphiumwirkung sich einstellt. Dies ist meistens innerhalb 10—25 Minuten der Fall und daran kenntlich, dass die Respiration seltener, oft auch periodisch wird, und dass das Thier, in die Rückenlage gebracht, ruhig in derselben verharrt.

In diesem Zustande kann die Beobachtung begonnen und über 2—4 Stunden ausgedehnt werden, wenn man nur dafür Sorge trägt, dass das Thier, wenn sich lebhaftere Respirationen oder geringe Bewegungen das Kopfes oder der Extremitäten einstellen, für kurze Zeit Chloroformdämpfe einathmet. Nur in wenigen Fällen konnte die Beobachtung bis zu 5 Stunden ausgedehnt werden, da sich schliesslich stets äusserst flache Athmungen, seufzende Inspirationen, längere Athempausen als Zeichen des nahenden Athemtodes einstellen. Oft kamen diese Erscheinungen schon nach 1—2 Stunden zum Vorschein. Ist nun auch die Dauer der Beobachtung durch diese Verhältnisse begrenzt, so kann man doch stets eine vollständige Bewegungslosigkeit der Maus erzielen; in dieser Beziehung darf wohl diese Art der Narkose an Mäusen dem durch Curaresirung an Fröschen erreichten Effect ohne Weiteres an die Seite gestellt werden.

Die Untersuchung der flach und faltenlos ausgebreiteten Spitze der Ohrmuschel oder des Randes derselben ergiebt nun schon bei der Durchmusterung mit schwachen Vergrösserungen, dass das innerhalb der Ohrmuschel eingelagerte Fettgewebe für die Beobachtung der Circulation sehr störend ist. Die grösseren arteriellen und venösen Gefässe sind zumeist dicht von Fettgewebe umschlossen, desgleichen ist die Beobachtung der Circulation in den an der oberen oder unteren Fläche der Ohrmuschel verlaufenden Capillaren durch die darunter oder darüber liegenden hellglänzenden Fettkugeln wesentlich beeinträchtigt.

Man muss sich vor Allem fettfreie Stellen aufsuchen, die allerdings nicht regelmässig bei allen Thieren, aber doch bei einer grossen Zahl derselben gefunden werden können. Hier überzeugt man sich nun leicht davon, dass selbst bei sehr tiefer Narkose der Blutstrom in den Gefässen ein so rascher ist, dass es in der Regel auch bei ganz oberflächlich liegenden kleinsten Gefässen nicht möglich ist, die vorbeischiessenden körperlichen Elemente des Gefässinhaltes zu erkennen. Man kann in günstig gelegenen kleinen arteriellen und venösen Gefässen wohl die Gegenwart einer plasmatischen Randzone constatiren, in besonders günstigen Fällen wohl auch in derselben ein oder das andere weisse Blutkörperchen sich vorbeiwälzen sehen,

Digitized by Google

über den sonstigen Inhalt des Gefässes kann aber, selbst bei Verwendung stärkerer Vergrösserungen (Zeiss E oder F) gar kein Urtheil abgegeben werden.

Man findet jedoch bei sorgfältiger Durchmusterung des Ohres in vielen Fällen Stellen, wo an fettfreien Localitäten in einem oder dem anderen Capillargefässe, bei vollständig normaler und rascher Circulation in anderen Gefässbezirken, eine derartig langsame Bewegung des Inhaltes erfolgt, dass man jedes einzelne der vorbeipassirenden körperlichen Elemente, soweit es die Vergrösserung zulässt, mit ziemlicher Deutlichkeit erkennen kann.

Es sind das in der Regel derartige Capillaren, die eine directe Communication zwischen zwei grösseren Gefässen herstellen und in welchen wahrscheinlich infolge des in den grösseren Gefässen gerade herrschenden Seitendruckes bald nur von der einen, bald nur von der anderen Seite einzelne Blutkörperchen in die Capillare eindringen und nun langsam gegen das zweite Gefäss abfliessen.[1])

Versucht man es nun, über die Natur der langsam sich vorbeibewegenden Elemente vermittelst stärkerer Vergrösserungen Aufschluss zu erhalten, so wird man bald gewahr, dass eine sichere Entscheidung auch hier nicht möglich ist.

Es gelingt wohl, mit stärkeren Vergrösserungen (Zeiss E, F) rothe und weisse Blutkörperchen in den Gefässen zu erkennen, allein das ganze Bild ist auffallend trübe, was wohl zum grössten Theil auf die Epidermisschichten des Ohres zurückzuführen sein dürfte, die eine wesentliche Abschwächung der Lichtstärke, sowie der Deutlichkeit der von denselben gedeckten Theile bedingen müssen. Wenn daher auch an sonst ganz geeigneten Stellen dieses Objectes, wo die einzelnen vorbeipassirenden rothen und weissen Blutkörperchen mit hinlänglicher Deutlichkeit erkannt werden konnten, zwischen diesen körperlichen Elementen Blutplättchen nicht zu sehen waren, so musste gerade mit Rücksicht auf das eben Gesagte die Frage noch immer offen gelassen werden, ob nicht denn doch in den Gefässen auch unter den geschilderten möglichst normalen Verhältnissen Blutplättchen vorhanden sind, die aber bei der zu ihrer Erkennung nothwendigen Vergrösserung infolge der Unklarheit des Bildes sich der Beobachtung entziehen.

Ich kann mithin das Ohr der weissen Maus nicht als das ent-

1) Es kann hierbei auch vorkommen, dass plötzlich durch die betreffende Capillare rasch der Blutstrom in der einen oder der anderen Richtung hindurchschiesst. In solchen Fällen muss man natürlich abwarten, ob sich die langsame Circulation wieder einstellt.

Digitized by Google

scheidende Object zur definitiven Beantwortung dieser Frage ansehen, ich bin aber nichtsdestoweniger auf die Methode der Circulationsbeobachtung am Ohr etwas näher eingegangen, weil dieselbe auch für das Studium anderer Verhältnisse, bei denen es nicht so sehr auf ein minutiöses Erkennen des Gefässinhaltes ankommt, Anwendung finden kann. Ich gedenke hierauf bei einer anderen Gelegenheit zurückzukommen und hebe hier nur noch hervor, dass unter den geschilderten Versuchsbedingungen Störungen der Circulation am Mäuseohr sich nicht einstellen, dieselbe verbleibt stundenlang rasch und normal, Randstellung der weissen Blutkörperchen habe ich in umfangreichem Maasse hierbei gar nicht beobachtet.

III. Beobachtung der Circulation am Mesenterium der weissen Maus.

Gelegentliche Beobachtungen am Mesenterium todter weisser Mäuse ergaben, dass dasselbe ein vortreffliches Object zum Studium der Circulation und zur Entscheidung der Frage nach der Präexistenz der Blutplättchen im normalen circulirenden Blute darstellen müsse, wenn es gelingt, die Blutbewegung in demselben unter Berücksichtigung der früher aufgestellten Anforderungen in möglichst normalem Zustande zu erhalten.

Zunächst ist hervorzuheben, dass das Mesenterium der weissen Maus sehr lang ist[1]), so dass es möglich ist, je nach der Grösse der Maus den blossliegenden Theil desselben 3—5 mal zu wechseln. Das Mesenterium selbst ist ungemein zart und durchsichtig, wogegen allerdings die Gefässe bei der Mehrzahl der Thiere, namentlich bei älteren, ausgewachsenen Exemplaren, in der Regel in wahren Fettstrassen verlaufen; zwischen diesen Fettzügen werden Gefässverbindungen nur in seltenen Fällen angetroffen, so dass verhältnissmässig grosse gefässfreie Stellen vorhanden sein können.

In diesen Fettzügen findet sich nun, abgesehen von den grösseren und kleineren arteriellen und venösen Gefässen ein äusserst dichtes engmaschiges Capillarnetz, in welchem einzelne Röhrchen ein so enges Lumen besitzen, dass stets nur je ein rothes Blutkörperchen, und dieses meist nur geknickt hindurchtreten kann.

Für den hier verfolgten Zweck ist diese Fettumhüllung der Gefässe allerdings sehr störend, allein es ist zu berücksichtigen, dass wegen der grossen Durchsichtigkeit des Objectes und wegen der

1) An der gewöhnlichen grauen Hausmaus scheinen die gleichen Verhältnisse wie an der weissen Maus vorzuliegen; ich konnte mir aber nur drei Exemplare der ersteren verschaffen, während mir die letztere in grosser Zahl zu Gebote stand.

Digitized by Google

namentlich an den Rändern der Fettstrassen sehr geringen Stärke der Fettschicht der Inhalt der Capillaren an vielen Stellen mit voller Schärfe und Deutlichkeit erkannt werden kann. Es ist ferner zu berücksichtigen, dass selbst in sehr fettreichen Mesenterien vielfach ein grosser Theil der in der Nähe des Ansatzes des Mesenterium an die Darmwandung vorhandenen Gefässe nahezu vollständig fettfrei und der Beobachtung gut zugänglich ist.

Ein ganz vorzügliches Untersuchungsobject bietet aber das Mesenterium junger Mäuse, das in den meisten Fällen nahezu vollständig fettfrei ist, oder wo das Fettgewebe nur auf ganz schmale, die Beobachtung durchaus nicht störende Streifen längs der grösseren Gefässe beschränkt ist. Bei diesen jungen Thieren ist die Anordnung des Capillarsystems nicht in allen Fällen die gleiche. In sehr vielen Fällen findet sich ein ebenso dichtes und engmaschiges, trauben- oder doldenförmig um die grösseren Gefässe angeordnetes Capillarsystem mit äusserst schmalen Röhren, wie es früher für das fetthaltige Mesenterium alter Thiere erwähnt wurde, nur dass hier das Fettgewebe vollständig oder nahezu vollständig fehlt.

Bei anderen jungen Mäusen ist in dem fettfreien Mesenterium ein so stark entwickeltes Capillarsystem nicht vorhanden, es finden sich blos grössere und kleinere arterielle und venöse Gefässe mit wenigen, aber ziemlich breiten Capillaren, in denen meist 2—4 rothe Blutkörperchen neben einander Platz haben. Der Verlauf der Gefässe ist in diesen Fällen in der Regel ein radiärer, wodurch auch hier ziemlich grosse gefässfreie Partien zu Stande kommen können.

Die Beobachtung der Circulation an derartigen fettfreien und mehr oder weniger stark vascularisirten Mesenterien bietet nun ein äusserst reizvolles und fesselndes Schauspiel dar. Hier kann man sich auch mit Bestimmtheit davon überzeugen, dass die Weite vieler Capillarröhren nur so gross ist, dass nur ein rothes Blutkörperchen zur Zeit und dann meistens auf der hohen Kante stehend oder geknickt hindurchtreten kann.[1]) Von den weissen Blutkörperchen sind in diesen schmalen Capillarschlingen nur die kleinen Formen (2—3 μ) sichtbar, während die grösseren Formen der Leukokyten (3—7 μ) in diese Schlingen gar nicht hineinzukommen scheinen.

---

1) Die Grösse der rothen Blutkörperchen schwankt bei der weissen Maus zwischen 3,6—7,2 μ (in Pacini'scher Flüssigkeit). Die Knickung der rothen Blutkörperchen in den Capillaren hebe ich hier deshalb besonders hervor, weil Kühne und Lea (a. a. O. S. 467) eine solche am Kaninchen nicht gesehen haben und geneigt sind, daraufhin einen fundamentalen Unterschied in der Circulation der Amphibien und Säuger aufzustellen.

Digitized by Google

Endlich habe ich zu erwähnen, dass mir auch einzelne alte Thiere mit atrophischem Fettgewebe im Mesenterium vorkamen, die sich zur Beobachtung des Kreislaufs natürlich ebenso gut eignen wie die jungen Thiere. Jedermann, der sich einige Zeit mit diesem Gegenstande beschäftigt hat, wird mir wohl füglich beistimmen, wenn ich das fettfreie Mesenterium weisser Mäuse als ein nahezu ebenso klassisches Object für das Studium der Circulation beim Warmblüter bezeichne, wie es das Froschmesenterium für die Kaltblüter ist.

Die Beobachtung der Circulation in dem geschilderten Objecte wurde nun in der Weise vorgenommen, dass die in ruhiger und tiefer Narkose befindliche Maus dicht an den hohlen Metallcylinder eines Objectträgers herangeschoben wurde, wie er im hiesigen Institute zur Beobachtung des Kreislaufes im Froschmesenterium gebräuchlich ist. An der rechten Seite der Maus wird nun in der Höhe des Metallcylinders Haut und Muskelschicht an der seitlichen Bauchwand gespalten, was ohne jeglichen Blutverlust bei nöthiger Vorsicht geschehen kann. Nun wird der Metallcylinder rasch mit dickflüssigem, vollständig klarem, hellem und frischem Ricinusöl bis zum Rande gefüllt, eine Darmschlinge ohne Zerrung mit Vermeidung jeglicher Blutung über den Metallring gelegt, mit einem oder mehreren Tropfen Ricinusöl und hierauf rasch mit einem Deckglas gedeckt. Nun liegt das blossliegende Mesenterium unter Oel und kann selbst mit starken Systemen untersucht werden. Das von dem Deckglas nicht bedeckte ausserhalb der Wunde befindliche Stück des Mesenterium und Darmes wird gleichfalls durch Oel gedeckt.

Bei dieser Methode der Beobachtung ist wohl eine Veränderung des Blutplasma in der früher erwähnten Richtung durch die angewandte Deckflüssigkeit ausgeschlossen, allerdings muss aber berücksichtigt werden, dass die Circulation in dem aus der Leibeshöhle herausgenommenen Mesenterium denn doch nicht unter vollständig normalen Bedingungen erfolgt, und dass namentlich bei längerer Dauer der Beobachtung die Abkühlung des Thieres und des in der freigelegten Darmschlinge circulirenden Blutes ihren Einfluss auf Blutbewegung und Blutbeschaffenheit geltend machen können. Immerhin wird man wohl die zu Beginn der Beobachtung herrschenden Circulationsbedingungen schon mit Rücksicht auf die vorhandene lebhafte und rasche Circulation als von den normalen sich nicht allzu sehr entfernende bezeichnen dürfen.

Versucht man nun die Circulation in einem in der beschriebenen Art hergestellten Präparat zu beobachten, so überzeugt man sich bald, dass dieselbe so rasch vor sich geht, dass selbst in den kleinsten

Digitized by Google

Capillaren von einer Erkennung der vorbeischiessenden körperlichen Elemente gar nicht die Rede sein kann. Ich will gleich hier bemerken, dass, wenn eine Aenderung der Beobachtungsbedingungen nicht vorgenommen wird, die Circulation stundenlang in diesem Zustande verharren kann, ohne dass sich irgend welche abnorme Erscheinungen der Blutbewegung einstellen. Ich habe Thiere beobachtet, bei denen sich erst nach 2—3 Stunden die ersten Erscheinungen der Randstellung weisser Blutkörperchen und eine deutliche Verlangsamung der Stromgeschwindigkeit bemerkbar machten. Allerdings kommen aber auch Thiere vor, bei denen bereits nach 10—20 Minuten Verlangsamung der Stromgeschwindigkeit mit Randstellung weisser Blutkörperchen, sowie Veränderung des Gefässlumens constatirt werden konnten.

Sucht man sich nun unmittelbar nach Herstellung des Präparates eine Stelle auf, wo bei rascher und normaler Circulation an anderen Stellen in einer grösseren oder kleineren Capillare von der früher erwähnten Beschaffenheit eine derartig verlangsamte Circulation herrscht, dass man jedes der vorbeipassirenden körperlichen Elemente mit voller Sicherheit erkennen kann, so gewinnt man schon auf den ersten Eindruck hin die Ueberzeugung, dass Blutplättchen in jenen Massen, wie sie nach den Untersuchungen von Eberth und Schimmelbusch erwartet werden müssten, und wie sie bei Befolgung anderer Methoden auch thatsächlich gesehen werden können, nicht vorhanden sind.

Geht man nun auf die Verhältnisse genauer ein, so ergiebt sich, dass man bei einzelnen Thieren bei äusserst sorgfältiger, anstrengender und ermüdender Untersuchung des Gefässinhaltes sicher während der ersten Zeit der Beobachtung wenigstens nichts wahrnehmen kann, was irgendwie auf die Gegenwart von Plättchen bezogen werden könnte; ausser rothen und vereinzelten weissen Blutkörperchen ist sicher nichts Geformtes in dem Gefässinhalt vorhanden.

Dabei ist aber zu berücksichtigen, dass die kleinen Formen der weissen Blutkörperchen leicht zur Verwechselung mit Blutplättchen Veranlassung geben können; indessen lernt man bei einiger Uebung doch leicht die beiden Gebilde auseinanderzuhalten. Die Plättchen machen selbst bei mittelstarker Vergrösserung (Zeiss D) nur den Eindruck kleiner manchmal elliptisch geformter Granula, hingegen sind selbst die kleinsten Leukokyten doch immer kenntlich grösser und lassen, namentlich wenn sie sich auf die Breitseite legen, doch meistens einen mehr kreisrunden Contour erkennen.

Digitized by Google

Es kommen nun aber auch Thiere vor, bei denen man auch zu Beginn der Beobachtung nicht mit so voller Bestimmtheit sagen kann, dass ausser rothen und weissen Blutkörperchen keine geformten Elemente mehr im Gefässinhalt circuliren. In verhältnissmässig grossen Zeitintervallen sieht man ein oder mehrere, immer aber sehr spärliche Körnchen sich vorbeibewegen, die wohl zweifellos als Blutplättchen angesprochen werden müssen. Dieselben können so selten sein, dass man an ganz geeigneten Stellen minutenlang keines zu Gesicht bekommt.

Wird nun die Beobachtung unter Oel für lange Zeit fortgesetzt, so kann man bei den verschiedenen Thieren ein wechselndes Verhalten constatiren: Bei einzelnen Thieren sind, wie schon erwähnt wurde, von vornherein entschieden keine Plättchen im Gefässinhalt vorhanden. Nach einer wechselnden Zeit, bei einzelnen Thieren schon nach 10—20 Minuten oder noch früher, bei anderen erst nach 20—60 Minuten, werden Plättchen zunächst in sehr spärlicher Zahl, später an Menge entschieden zunehmend sichtbar, ohne aber in so grosser Anzahl aufzutreten, wie bei Befolgung anderer, sofort zu besprechender Methoden. Sobald es in den Gefässen zur Entwicklung der Randstellung weisser Blutkörperchen kommt, pflegen meistens auch Blutplättchen bereits nachweisbar zu sein, womit übrigens nicht gesagt sein soll, dass diese beiden Erscheinungen stets und unter allen Bedingungen gleichzeitig auftreten müssen.

Bei anderen Thieren können vom Beginn der Beobachtung vereinzelte sehr spärliche Plättchen im Gefässinhalt constatirt werden, die im weiteren Verlauf, wie bei den früher angeführten Fällen, an Zahl entschieden zunehmen können.

Diese Beobachtungen ergeben mithin, *dass in dem unter den genannten Bedingungen circulirenden Blute einer gewissen Anzahl von weissen Mäusen Blutplättchen nicht vorhanden sind, nach einer wechselnden Zeit aber im Gefässinhalt derselben Thiere constatirt werden können, dass sich ferner bei anderen Thieren unter den gleichen Versuchsbedingungen sofort nach Beginn der Beobachtung Blutplättchen in sehr spärlicher Anzahl vorfinden, und dass dieselben in beiden Fällen bis zu einem gewissen Grade an Zahl zunehmen können.*

Es ist nun natürlich durch die einfache Beobachtung nicht zu entscheiden, ob die spärlichen Plättchen, die man in einzelnen Fällen bald nach Beginn der Beobachtung im circulirenden Blute findet, von vornherein vorhanden, d. i. präexistirende oder aber bereits durch die Versuchsbedingungen gebildete (d. i. ausgefällte) waren. Wohl aber lässt sich bestimmt sagen, dass jene grosse Zahl von Plättchen,

Digitized by Google

die man auf Grund der Untersuchungen von Eberth und Schimmelbusch u. A. erwarten müsste, bei Befolgung der genannten Methode sicher nicht vorhanden sind. Bedenkt man nun ferner, dass man bei einer gewissen Zahl von Thieren unter den gleichen Versuchsbedingungen keine Plättchen findet, dass auch in diesen Fällen ohne weiteren Eingriff nach einer wechselnden Zeit Plättchen im circulirenden Blute auftreten und an Zahl zunehmen können, dass man nach anderen Methoden stets eine grosse Zahl von Plättchen zur Ansicht bringen kann, so wird der Schluss gewiss gerechtfertigt erscheinen, *dass auch in den uns hier beschäftigenden Fällen die bald nach Beginn der Beobachtung vorhandenen spärlichen Plättchen nicht präexistirende, sondern durch die genannten Versuchsbedingungen im Blute entstandene, mithin ausgefällte Gebilde darstellen.*

Diese Anschauung wird noch dadurch gefestigt, dass oft, wenn auch nicht immer, in solchen Fällen, wo unter den genannten Bedingungen spärliche Plättchen zur Beobachtung kommen, die vorbereitenden Operationen verhältnissmässig lange Zeit in Anspruch genommen haben oder nicht glatt ausgeführt wurden, weil Darmcontractionen oder Blutungen oder vorübergehende Stase sich störend geltend machten. Es ist mir daher in hohem Grade wahrscheinlich, dass das Auftreten spärlicher Plättchen bald nach Beginn der unter den genannten Versuchsbedingungen angestellten Beobachtungen und die allmähliche Zunahme derselben im Zusammenhang stehen mit den Aenderungen der normalen Circulationsbedingungen, die sich, wie bereits früher erwähnt wurde, auch bei Einhaltung der geschilderten Methode allmählich einstellen müssen.

Wie wesentlich nun das Auftreten der Plättchen im circulirenden Blute von den angewandten Versuchsbedingungen beeinflusst wird, das lehrten folgende Beobachtungen.

Wird in analoger Weise, wie dies Bizzozero, Eberth und Schimmelbusch bei ihren Versuchen gethan haben, die Beobachtung der Circulation im Mesenterium der weissen Maus an einem unter verdünnte (0,6 proc.) auf Körpertemperatur erwärmte oder zimmerwarme Kochsalzlösung submergirten Thiere vorgenommen, so überzeugt man sich, dass sofort nach Beginn der Beobachtung an Stellen, wo die Circulation hinlänglich langsam vor sich geht, sehr zahlreiche Blutplättchen zwischen den anderen körperlichen Elementen des Blutes wahrgenommen werden können (Fig. 1, Taf. I. II), die zum Theil in langsamer Bewegung begriffen sind, zum Theil aber in grösseren und kleineren Haufen vereinigt liegen und auf diese Weise zur Bildung von Plättchenhaufen Veranlassung geben (Fig. 1 a,

Digitized by Google

Fig. 2)[1]). Die Plättchen stellen bei starker Vergrösserung kleine homogene Scheibchen, bei schwächeren Vergrösserungen (Zeiss B, C) nur feine Körnchen dar. Man kann sich unter geeigneten Bedingungen leicht davon überzeugen, dass die Plättchen des aus der Ader gelassenen Mäuseblutes ihrer Form nach vollständig mit den soeben beschriebenen Gebilden aus dem circulirenden Blute übereinstimmen.

Form und Aussehen der einzelnen Plättchen kann im circulirenden Blute auch hier nur dann erfasst werden, wenn die Blutbewegung in den Gefässen recht langsam geworden ist, am besten da, wo bei langsamer Vorwärtsbewegung der ganzen Blutsäule die bekannte Erscheinung des Pendelns derselben eingetreten ist. Wenn unter gewissen Verhältnissen die rothen Blutkörperchen aus dem axialen Strome mehr auseinandertreten, dann kann man die Plättchen nicht nur am Rande des Gefässes, sondern auch in dessen Axe sehen.

Die Untersuchung unter Kochsalzlösung ist nun für die Beobachtung der Plättchen insofern von Vortheil, als sich nach einer verhältnissmässig kurzen Zeit (10—20 Minuten) in vielen Fällen eine auffallende Verlangsamung der Circulation einstellen kann. Zum Theil dürfte dieselbe auf die unter diesen Bedingungen massenhaft nachweisbaren Plättchen in den Gefässen zu beziehen sein, die sich vielfach der Gefässwand anlegen, zur Verengerung des Gefässlumens führen und auf diese Weise zu einem Hindernisse für die freie Blutbewegung werden.

Aber es macht den Eindruck, als ob die Kochsalzlösung noch in einer anderen Weise die Circulation beeinträchtigen würde, wenigstens findet man nicht selten beträchtliche Erweiterung der Venen, Verschwinden des plasmatischen Randstromes und hochgradige Verlangsamung des Blutstromes, ohne dass sich ausgedehnte Plättchenthromben nachweisen lassen. Ob es sich hierbei um eine directe Schädigung der Gefässwand durch die Kochsalzlösung oder um anderweitige Verhältnisse handelt, vermag ich nicht zu entscheiden, auf jeden Fall geht aber aus diesen Beobachtungen hervor, dass die Untersuchung der Circulation unter Oel in der angegebenen Weise für die Erhaltung annähernd normaler Circulationsverhältnisse weit bessere Dienste als die „indifferente" Kochsalzlösung leistet, und dass es nicht

1) Zu den beigegebenen Abbildungen 1 und 2 wurden Stellen gewählt, wo infolge mehr oder weniger hochgradiger Thrombenbildung zum Theil bereits Stase in einzelnen Gefässen oder doch Verschwinden des axialen Blutstromes eingetreten war, weil gerade hier die Plättchen sehr deutlich hervortraten. Man kann aber unter günstigen Umständen Plättchen auch an solchen Stellen constatiren, wo der axiale Blutstrom noch vorhanden ist.

Digitized by Google

angeht, die nach Kochsalzimmersion im Gefässinhalt auftretenden Plättchen als einen normalen, präformirten Bestandtheil anzusehen.

Auch 1—2 proc. Lösungen von $MgSO_4$ wirken auf die Bildung der Blutplättchen in ganz analoger Weise wie die Kochsalzlösung, schädigen dabei aber die Circulation nicht so beträchtlich wie die letztere.

Die Abhängigkeit der Bildung von Blutplättchen von den angewandten Versuchsbedingungen kann auch in folgender Weise klar erwiesen werden: Wird das Mesenterium einer Maus ohne jede Deckung direct auf den Metallring des Objectträgers gelegt, so machen sich die Erscheinungen der Eintrocknung an fettreichen Mesenterien nur allmählich, an fettfreien sehr rasch geltend. Bei den ersteren kann man die Anwesenheit von Plättchen an günstigen Stellen auch infolge des Blossliegens des Mesenterium an der Luft constatiren.

Legt man nun in die Nähe einer für die Beobachtung günstigen Stelle, an der Plättchen noch nicht sichtbar sind, einen Krystall von schwefelsaurer Magnesia[1]), so wird man schon nach ganz kurzer Zeit, die oft wenige Secunden beträgt, die Anwesenheit von Plättchen an der betreffenden Stelle und in den Gefässen der Umgebung erkennen können, die meistens auch in den betreffenden Gefässen in Form von grösseren oder kleineren Thromben haften. Hier handelt es sich zweifellos um eine Einwirkung einer concentrirteren Lösung von $MgSO_4$ auf das Globulin des Blutplasma, da der Salzkrystall auf dem Mesenterium rasch zergeht, in ganz analoger Weise, wie auch beim Auffangen des Blutes in einer mehr oder minder concentrirten Lösung von $MgSO_4$ massenhaft Plättchen im Salzblute gefunden werden.

Hat man nun das Auftreten von Plättchen unter der Einwirkung der $MgSO_4$ an einer Darmschlinge constatirt und unterzieht eine zweite Darmschlinge, die bisher noch innerhalb der Leibeshöhle gelegen hatte, der Beobachtung unter Oel in der früher angegebenen Weise, so kann man sich in einzelnen Fällen beim Zusammentreffen einer Reihe günstiger Umstände mit voller Sicherheit davon überzeugen, dass in dieser letzteren Blutplättchen noch nicht vorhanden sind. Es gelingt diese Beobachtung natürlich nicht jedesmal in der

1) Kochsalzkrystalle können zu diesen Versuchen nicht verwendet werden, da in der Umgebung derselben beim Warmblüter rasch vollständige Stase in den Gefässen eintritt.

Digitized by Google

angegebenen Weise, bei der nöthigen Häufung der Versuche wird man aber immer derartige Fälle finden.

Man wird mit Rücksicht auf diese, sowie auf einige andere später noch mitzutheilende Versuche von einer localen Bildung von Blutplättchen im circulirenden Blute sprechen dürfen.

Schliesslich sei hier noch bemerkt, dass für die vorliegenden Versuche die Wahl des zur Deckung verwendeten Oeles durchaus nicht gleichgültig ist. Beimengung von ätherischen Oelen zu dem Ricinusöl (Fenchelöl, Zimmtöl, Baldrianöl) erzeugen vielfach Blutungen und hochgradige Schädigungen der Circulation, die sich in einer veränderten Weite arterieller und venöser Gefässe, in frühzeitigem Eintreten der Randstellung weisser Blutkörperchen oder in bald eintretender Stase und in frühzeitigem Auftreten der Blutplättchen im Gefässinhalt äussern.

Es muss ferner betont werden, dass die Anwendung eines nicht mehr ganz frischen Ricinusöles gleichfalls zu einem frühzeitigen Auftreten von Plättchen sowie zur Randstellung von Leukocyten Veranlassung geben kann, sowie dass bei dem Auflegen des Deckglases auf das Mesenterium jeder Druck sorgfältig vermieden werden muss, da dieser für sich allein zur Entwicklung einer Stase, mithin zu hochgradiger Schädigung der Circulation führen kann. Das Mesenterium der weissen Maus ist eben ein so zartes Gebilde, die freiliegenden Gefässe desselben sind ein so empfindliches Reagens und endlich ist die Zusammensetzung des Blutes in diesen Gefässen so leicht durch anscheinend kleine Eingriffe zu verändern, dass nur die peinlichste Sorgfalt bei der Anstellung der Versuche zu einem richtigen Erfassen der hier in Betracht kommenden Verhältnisse führen kann.

IV. Die Entstehung des weissen Thrombus beim Kalt- und Warmblüter.

A. Beim Kaltblüter.

Durch die Untersuchungen von Eberth und Schimmelbusch wurde den Blutplättchen die wichtigste Rolle für die Entstehung des weissen Thrombus beim Warmblüter zuerkannt und derselbe geradezu als ein durch Verklebung präformirter Plättchen entstandenes Gebilde angesehen, das zur Blutgerinnung in keiner näheren Beziehung steht. Wesentlich für das Zustandekommen des weissen Thrombus ist nach Eberth und Schimmelbusch nur das Vorhandensein einer gewissen mechanischen Alteration der Strömungsverhältnisse des Blutes, sowie eine bestimmte Veränderung der Plättchen, wo-

Digitized by Google

durch diese an und für sich nicht klebrigen Elemente hochgradig klebrig werden und nun erst miteinander zu Klumpen verschmelzen können. Die Verletzung der Gefässwand, die Endothelveränderung oder der Endotheldefect genügen, so lange es sich um glatte Ablösung der verschiedenen Schichten der Gefässwand handelt, für sich allein nicht, um die Bildung eines weissen Thrombus zu veranlassen.

Um mir selbst ein Urtheil über die Beziehung der weissen Blutkörperchen und der Blutplättchen zur Entstehung des weissen Thrombus bilden zu können, habe ich zunächst die Mehrzahl der bekannten Versuche Zahn's[1]), auf Grund welcher er zu dem Resultate gelangt war, dass die Leukocyten das zusammensetzende Element des weissen Thrombus bilden, zunächst für den Kaltblütter wiederholt. Ich kann mich in dieser Beziehung summarisch fassen, da ich die Angaben Zahn's über die experimentelle Erzeugung des weissen Thrombus beim Kaltblütter vollständig bestätigen kann.

Besonders elegant gelingt die Erzeugung des weissen Thrombus beim Frosche durch Aether, durch welchen die Circulation erst nach längerer Zeit oder bei öfterer Wiederholung derart geschädigt wird, dass bei hochgradiger Verengerung der Arterien maximale Erweiterung der Venen eintritt; in den letzteren ist dann der plasmatische Randstrom verschwunden, die rothe Blutsäule reicht bis an die Gefässwand heran und die Vorwärtsbewegung des Blutes erfolgt nur langsam und stockend. In diesem Zustande kommt niemals mehr die Bildung eines weissen Thrombus zu Stande.

Chloroform und Alkohol schädigen die Circulation viel empfindlicher als Aether, der Kochsalzkrystall bringt, ebenso wie die Aetzung mit dem Silberstifte, in der Regel an der Stelle der Einwirkung rasch Stase hervor, während in der Umgebung die Bildung weisser Thromben gut beobachtet werden kann.

Ein nahezu ebenso treffliches Mittel zur Erzielung weisser Thromben beim Frosch, wie der Aether, ist die Behandlung des blossgelegten Mesenterium mit einer $^1/_4$—$^1/_2$ proc. $AgNO_3$-Lösung. Dabei ist es äusserst interessant, zu beobachten, wie rasch die bekannten Silberlinien und die Stomata zwischen dem Epithel und an den Gefässen in äusserst regelmässiger und scharfer Weise auftreten, ohne dass bei der genannten Verdünnung ein anderer Niederschlag auf dem Mesenterium entsteht. Je verdünnter die Silberlösung ist, desto weniger wird die Circulation geschädigt; Lösungen von dem oben genannten

1) Virchow's Archiv. 62. Bd. 1874. S. 81 ff.

Digitized by Google

Titre bedingen jedoch schon meistens bald Stockung der Circulation im betroffenen Capillargebiete, während dieselbe in den kleineren und grösseren Arterien und Venen eine Zeit lang bestehen bleibt.[1])

Die Bildung der Thromben in den Gefässen erfolgt entweder gleichzeitig mit der Entwicklung der Silberlinien, oder sie tritt erst später ein und betrifft meist nur die grösseren Venen; die gebildeten Thromben sind in der Regel nur von kurzem Bestande und werden vom Blutstrome meistens bald wieder abgerissen. Während die Thrombenbildung durch Aether an der gleichen Darmschlinge 2—3 mal bis zum Eintreten der Stase wiederholt werden kann, ist, wenn die Thrombenbildung durch $^1/_4$—$^1/_2$ proc. $AgNO_3$-Lösung einmal abgelaufen ist, durch erneuertes Aufträufeln der gleichen Lösung eine erneuerte Thrombenbildung nicht zu erzielen, selbst wenn nach der ersten Silberbehandlung noch gute Circulationsverhältnisse bestehen.

Auch durch stärkeres Anspannen des herausgezogenen Mesenterium für sich allein habe ich, ebenso wie Zahn, sehr häufig die Bildung wandständiger weisser Thromben sowohl in Arterien als auch in Venen beobachtet, die mit der Wiederherstellung normaler Circulationsverhältnisse meistens abgerissen werden.

In den Figuren 3, 4, 5 und 6 (Taf. I. II) habe ich typische Beispiele weisser Thromben vom Frosche abgebildet.

Untersucht man nun derartige Thromben auf ihre Zusammensetzung, so überzeugt man sich leicht, dass an dem Aufbau derselben im Wesentlichen nur Leukocyten und zwar alle bekannten Formen derselben[2]) betheiligt sind, zwischen welchen vereinzelte rothe Blutkörperchen eingeschlossen sein können. Hier liegen also echte „Leukocytenthromben“ vor.

---

1) Das Auftreten der schwarzen Kittlinien und der Stomata am lebenden Gewebe ist so leicht und so sicher zu beobachten, dass ich nicht zweifeln kann, dass auch Andere die bekannte Silberzeichnung an dem vom Blute durchströmten Mesenterium bereits gesehen haben. Für die Deutung der Silberlinien lässt wohl diese Beobachtung kaum eine andere Auffassung zu, als dass zwischen den Epithelien eine bestimmte, das Silbersalz stark und rasch reducirende Substanz liegt, welche an ganz bestimmten Stellen zwischen den Zellen fehlt, wo es dann zur Entwicklung der Stomata kommt. Ich will auf diese Verhältnisse hier nicht näher eingehen und erwähne nur, dass mir gerade der Nachweis der Stomata am lebenden Gewebe mit der Deutung der Silberlinien durch Boveri (Beiträge zur Kenntniss der Nervenfasern. München 1885) nicht ohne Weiteres vereinbar erscheint, wonach die Silberwirkung blos durch den innigen Contact der Gewebselemente bedingt sein soll.

2) Vgl. Sitzungsber. d. k. Akad. der Wiss. in Wien. III. Abth. 88. Bd. S. 366 ff. und 92. Bd. S. 88 ff.

Digitized by Google

Es ist geradezu erstaunlich, in wie colossaler Masse plötzlich weisse Blutkörperchen unter dem Einflusse der vorher genannten Mittel an der Gefässwand haften, wo vor der Einwirkung derselben nur vereinzelte Leukocyten in Randstellung oder in langsamer Vorbeibewegung sichtbar waren. Dabei ist wohl zu beachten, dass nach der Einwirkung der genannten Substanzen, namentlich des Aethers, durchaus nicht immer erkennbare Störungen der Circulation der Thrombenbildung vorausgehen müssen, wenn sie auch vielfach constatirt werden können. In vielen Fällen gestalten sich nämlich die Verhältnisse derart, dass nach der Einwirkung des Aethers die Strömungsverhältnisse keine wesentliche Aenderung erkennen lassen. Bei rascher, scheinbar ganz normaler Circulation bleiben plötzlich an einer der Wandflächen weisse Blutkörperchen in geringer Zahl an einer mehr oder weniger begrenzten oder auch ausgedehnten Stelle haften; diese zunächst noch kleinen weissen Thromben können sich durch fortwährende Anlagerung neuer weisser Blutkörperchen vergrössern und auf diese Weise erst zu einer Störung der Blutbewegung Veranlassung geben.

Je rascher aber die Circulation ist, desto weniger gross werden die Thromben. Die gerade bestehende Schnelligkeit, mit welcher der Blutstrom vorüberschiesst, dürfte wohl dafür verantwortlich zu machen sein, dass ein stärkeres Wachsthum der Thromben, die immer wieder abgerissen werden, sobald sie eine gewisse Grösse erreicht haben, unter solchen Verhältnissen nicht stattfindet.

Je langsamer und schwächer die Circulation ist, desto grösser können auch durch fortgesetzte Anlagerung weisser Blutkörperchen die Thromben werden, aber selbst grosse und ausgedehnte Thromben können immer noch fortgerissen werden (Fig. 6, Taf. I. II). Je langsamer aber die Circulation ist, desto grösser ist auch die Möglichkeit der Bildung vollständig obturirender Thromben.

Zur Erzielung derartiger vollständig verstopfender weisser Pfröpfe hat sich folgendes Verfahren ziemlich gut bewährt: Dem Frosch wird vor der Einwirkung des Aethers oder gleichzeitig mit derselben ein kleiner Aderlass aus einem der Schenkelgefässe gemacht. Dabei ist es durchaus nicht leicht, das richtige Maass des zu entleerenden Blutes zu finden, und es lässt sich auch keine allgemein gültige Regel dafür aufstellen. Bei einem zu starken Aderlasse stellen sich regelmässig Veränderungen der Circulation ein (hochgradige Erweiterung der Venen, Verschwinden des plasmatischen Randstromes in denselben, Verengerung der Arterien), welche der Entstehung weisser Thromben überhaupt nicht günstig sind, und bei einem kleinen Ader-

Digitized by Google

lasse wird wiederum Stromgeschwindigkeit und Blutdruck für den angestrebten Zweck zu wenig herabgesetzt. Oeftere kleine Aderlässe sind aber deshalb nicht verwerthbar, weil die Aetherwirkung, die man ja nach jedem Aderlass feststellen muss, bald versagt.

Nichtsdestoweniger ist es mir auf diese Weise gelungen, in einigen Fällen vollständig obturirende weisse Thromben zu erzielen. Hier ist nun erwähnenswerth, dass jedesmal, wenn ein solcher obturirender weisser Pfropf entstanden war — und wenn derselbe sich am Orte seiner Entstehung behauptete, kurze Zeit (5—15 Minuten), nachdem die Circulation in dem betreffenden Gefässabschnitte aufgehört hatte, eine Umwandlung der vorher deutlichen Leukocyten in eine körnige Masse (Fig. 7 A und B, Taf. I. II) constatirt werden konnte, in welcher die Hauptmasse der Leukocyten verschwunden und nur noch vereinzelte derselben (ohne weitere morphologische Untersuchung) erkennbar waren. Bereits Zahn u. A. haben ähnliche Angaben gemacht.

Bemerken will ich noch, dass an nicht vollständig obturirenden weissen Thromben niemals ein derartiger Zerfall von Leukocyten in körnige Massen ohne deutliche Zellcontouren constatirt werden konnte, wenn die Beobachtung auch längere Zeit fortgeführt wurde. Ebensowenig tritt ein solcher Zerfall an derartigen obturirenden Thromben ein, durch welche hindurch der Blutstrom sich durch Aushöhlung kleiner Kanäle allmählich Bahn bricht. Vollständiger Abschluss von der Circulation scheint eben eine wesentliche Bedingung für das Zustandekommen des erwähnten Zerfalles der Leukocyten im Thrombus zu sein. Derartige, durch den Blutstrom „kanalisirte Thromben" bieten indessen für die Bildung gemischter (rother und weisser) Thromben durch das Eindringen rother Blutkörperchen von den vorhandenen Kanälen in die Substanz des weissen Thrombus ein sehr günstiges Object, wovon man sich in vielen Fällen durch die directe Beobachtung überzeugen kann.

Ebenso wie Zahn habe ich nach Anlegung von Gefässwunden beim Frosch den Verschluss der Oeffnung durch anhaftende weisse Blutkörperchen beobachtet, ich will daher auf diese Verhältnisse hier nicht weiter eingehen.

Fasse ich die Ergebnisse der Versuche über die geschilderte Form des experimentell erzeugten weissen Thrombus beim Kaltblüter zusammen, so ergiebt sich, dass derselbe ein „Leukocytenthrombus" ist, da weisse Blutkörperchen die Hauptmasse der ihn zusammensetzenden Elemente ausmachen. Es ergiebt sich aber auch, dass derselbe bei rascher und scheinbar vollständig normaler Circu-

Digitized by Google

lation entstehen kann, er ist aber unter diesen Bedingungen stets nur ein wandständiger und erreicht niemals bedeutende Grösse. Man wird wohl nicht umhin können, als eine wesentliche Bedingung für das Zustandekommen dieser Form des weissen Thrombus eine durch das angewandte Mittel bedingte, theils circumscripte, theils über eine grössere Strecke ausgebreitete Alteration der Gefässwand anzunehmen, der zufolge die weissen Blutkörperchen an derselben haften bleiben und sich zu mehr oder weniger grossen weissen Klumpen vereinigen.

Zum Zustandekommen grösserer wandständiger und vollständig obturirender weisser Thromben ist ausser der supponirten Alteration der Gefässwand noch eine Verlangsamung und Abschwächung des Blutstromes erforderlich, da nur unter diesen Bedingungen ein mächtiges Anhaften von Leukocyten an die Gefässwand und unter einander stattfinden kann. In dem obturirenden weissen Thrombus verschwinden bald die Zellcontouren und es bleibt eine körnige Masse mit vereinzelten Leukocyten zurück.

Es dürfte hier am Platze sein, auf die vor Kurzem gemachten Angaben von Eberth und Schimmelbusch[1]) genauer einzugehen, denen zufolge auch beim Kaltblüter die Bildung des weissen Thrombus nicht durch Leukocyten, sondern durch Blutplättchen zu Stande kommen soll. Als Blutplättchen des Frosches werden die bekannten spindelförmigen, kernhaltigen Zellen angesprochen, die von v. Recklinghausen[2]) für Uebergangsformen zwischen weissen und rothen Blutkörperchen, von Bizzozero aber bereits für die Blutplättchen des Kaltblüters gehalten wurden.

Ich habe mich früher[3]) bereits eingehend mit diesen Gebilden beschäftigt und konnte den Nachweis führen, dass ein grosser Theil dieser Zellen als eine besondere Form der weissen Blutkörperchen, ein anderer Theil aber entschieden als farblose Vorstufen der rothen Blutkörperchen aufzufassen sind. Ich konnte ferner zeigen, dass in diesen Zellen echte Theilungsvorgänge (Divisio per fila und per granula[4])) nachgewiesen werden können, und dass alle Arten der Leukocyten (einkernige, eingebuchtete und mehrkernige) in der Spindelform erscheinen können. Ich konnte mich weiterhin, eine ältere Beobachtung von Stricker[5]) bestätigend, davon überzeugen, dass die

1) Fortschr. d. Medicin. 1886. Nr. 18.
2) Arch. f. mikrosk. Anat. II. Bd. S. 137. [S. 88 ff.
3) Sitzber. d. k. Akad. d. Wiss. in Wien. III. Abth. 88. Bd. S. 368 ff. u. 92. Bd.
4) Ibidem. 92. Bd. S. 52.
5) Ibidem. 76. Bd. S. 10. d. S. A.

Digitized by Google

Spindelform der genannten Zellen durchaus nichts Constantes ist, und dass sie sowohl innerhalb des circulirenden Blutes als auch unter dem Deckglase in die Kugelform übergehen könne. Alle diese Momente bilden, meines Erachtens, wichtige Unterscheidungsmerkmale von den Blutplättchen des Warmblüters; die „Spindeln" des Kaltblüterblutes sind echte Zellen, und zwar der Hauptmasse nach weisse Blutkörperchen, die Blutplättchen des Warmblüters sind es sicher nicht.

Nun haben Eberth und Schimmelbusch sowohl, als auch Fusari[1]) auf die Möglichkeit hingewiesen, dass die Blutplättchen bei der aufsteigenden Entwicklung vom Kalt- zum Warmblüter ihren Kern in analoger Weise wie die rothen Blutkörperchen der gleichen Thiere verloren haben. Es ist aber klar, dass durch diesen Hinweis die besprochene Analogie nicht bewiesen wird. Sie würde allerdings an Wahrscheinlichkeit gewinnen, wenn der Nachweis gelänge, dass auch die Blutplättchen der Warmblüter im embryonalen Zustande, ebenso wie die rothen Blutkörperchen, Gebilde mit einem typischen Kern darstellten, der später allmählich in analoger Weise wie bei den rothen Blutkörperchen verschwindet. Dem ist aber durchaus nicht so. Die Blutplättchen von Kaninchen-, Hund-, Maus- und Schafembryonen sind kernlos und verhalten sich, wenn sie zur Erscheinung kommen, genau so wie die beim ausgewachsenen Thier.

Die hohe Viscosität der „Spindeln", die Eberth und Schimmelbusch als das wesentlichste Merkmal für die Zusammengehörigkeit dieser Gebilde und der echten Blutplättchen anführen, kommt, meinen Erfahrungen nach, sämmtlichen kleinen Leukocytenformen des Kaltblüters und bis zu einem gewissen Grade auch des Warmblüters zu und kann daher durchaus nicht als ein Unterscheidungsmerkmal der „Spindeln" von den Leukocyten angesehen werden.

Ebensowenig kann ich der Angabe der genannten Autoren zustimmen, dass es blos diese Spindeln sind, welche sich an der Bildung des weissen Thrombus beim Frosche betheiligen. Bei hinlänglich langsamer Circulation ist es leicht, sich davon zu überzeugen, dass die kugeligen ebenso wie die spindeligen Formen der Leukocyten an der Gefässwand haften bleiben.[2])

Ich glaube daher, dass durch die Angaben von Eberth und Schimmelbusch nicht der Nachweis erbracht ist, dass die „Spindelzellen" des Kaltblüterblutes den Blutplättchen des Warmblüters

1) Arch. per le scienze med. Vol. X. No. 12. p. 238.

2) In den beigegebenen Zeichnungen ist auf die Kenntlichmachung der „Spindeln" keine Rücksicht genommen.

Digitized by Google

gleichzusetzen sind, und dies um so weniger, als mir, wie ich später noch mittheilen werde, der Nachweis gelang, dass auch aus dem Froschblute unter ganz analogen Bedingungen wie beim Warmblütter echte, typische Blutplättchen dargestellt werden können.

B. Beim Warmblüter.

Von den am Kaltblütter gewonnenen Gesichtspunkten trat ich an das Studium des weissen Thrombus beim Warmblütter. Als Untersuchungsobject diente mir ausschliesslich das Mesenterium der weissen und grauen Maus.

Hier ergab sich nun bald, dass die am Frosch gewonnenen Erfahrungen nicht ohne Weiteres auf den Warmblütter übertragen werden können. Alle jene oben genannten Mittel, welche man beim Kaltblütter ohne allzu schwere Schädigung der Circulation anwenden kann, vernichten beim Warmblütter die Blutbewegung vollständig, oder sie erzeugen doch eine hochgradige Stase. Werden aber die genannten Mittel in stark verdünnten Lösungen angewandt, so macht sich der Einfluss derselben auf die Plättchenausfällung im circulirenden Blute, auf die Schädigung der Circulation und auf die Bildung von „Plättchenthromben" noch in weit höherem Maasse als bei Anwendung der blossen 0,6 proc. NaCl-Lösung geltend.

Die Versuche wurden daher in der Folge in der Weise vorgenommen, dass zu dem angewandten Ricinusöl direct in verschiedenem Grade Aether, Alkohol, Chloroform, eine Reihe ätherischer Oele und endlich Krotonöl und Cantharidentinctur zugesetzt wurden.

Allein auch hierbei konnte constatirt werden, dass selbst eine nur geringe Beimengung der genannten Substanzen zum Ricinusöl genügt, um sehr rasch ein massenhaftes Erscheinen von Plättchen und meistens auch eine sehr beträchtliche Schädigung der Circulation zu bewirken, die namentlich bei der Anwendung des Krotonöls und der Cantharidentinctur sehr stark hervortritt und sich meistens in einer mächtigen Verengerung der Arterien mit darauf folgender starker Venenerweiterung und der Bildung grösserer und kleinerer Plättchenthromben manifestirt, welche Veränderungen sich jedoch in vielen Fällen nicht in allen Gefässen gleichzeitig abspielen.

Randstellung der weissen Blutkörperchen ist dabei oft in grösseren und kleineren Venen zu constatiren, dieselbe kann recht bedeutend werden, indem sich die weissen Blutkörperchen in mehrfachen Lagen anschichten können. Auch sieht man nicht selten einen Haufen von 5—6 oder noch mehr Leukocyten von der Gefässwand abgerissen werden und als kleinen weissen Leukocytenthrombus, in welchem

Digitized by Google

aber immer Blutplättchen vorhanden sind, weitertreiben oder an einer engeren Stelle haften bleiben, aber die Bildung derart mächtiger und in so kurzer Zeit aufgebauter Leukocytenthromben, wie sie am Kaltblüter mit Leichtigkeit hervorgerufen werden können, sah ich am Warmblüter in den von mir angestellten Versuchen nie zu Stande kommen. Hier bewirken alle Mittel, welche am Kaltblüter zur Bildung echter Leukocytenthromben Veranlassung geben, eine massenhafte Ausfällung von Plättchen, mehr oder weniger beträchtliche Schädigung der Circulation sowie die Bildung von Plättchenthromben.

Nichtsdestoweniger wäre die Annahme verfehlt, dass man nicht auch beim Warmblüter einen echten Leukocytenthrombus experimentell erzeugen kann. Schon bei der Anwendung der Canthariden-tinctur, noch besser aber einer verdünnten Glycerinkochsalzlösung (2—5 Tropfen concentrirten Glycerins auf 5—10 ccm einer 1—2proc. NaCl-Lösung) ist es mir öfter gelungen, die Bildung eines weissen Thrombus zu verfolgen, der der Hauptmasse nach sich aus weissen Blutkörperchen mit dazwischenliegenden Plättchen zusammensetzte. Die Bildung derartiger Thromben geht aber immer langsam durch Anlagerung vorbeipassirender weisser Blutkörperchen vor sich, die namentlich unter der Einwirkung der Glycerinkochsalzlösung scheinbar in erhöhterem Maasse an der Gefässwand haften bleiben (Fig. 8 a, b, Taf. I. II).

Ich hebe besonders hervor, dass diese Leukocytenthromben oder diese Mischformen von Leukocyten- und Plättchenthromben (Fig. 9, Taf. I. II), in denen die weissen Blutkörperchen den wesentlichen Bestandtheil bilden, nicht als entzündliche Thromben bezeichnet werden können, da die Erscheinungen der Entzündung, namentlich Auswanderung der weissen Blutkörperchen, dabei nicht zur Beobachtung kamen.

In zwei Fällen konnte ich die Bildung vollständig obturirender Leukocytenthromben constatiren; auch hier trat kurze Zeit nach Verschluss des Gefässes (3—5 Minuten) Zerfall der Leukocyten in körnige Massen ein (Fig. 10 a, b, c, Taf. I. II).

Wenn nun auch durch diese Beobachtungen erwiesen erscheint, dass auch beim Warmblüter weisse Thromben zu Stande kommen können, die ihrer Hauptmasse nach aus weissen Blutkörperchen bestehen, so muss doch hervorgehoben werden, dass die Bildung derselben bei den gewählten Versuchsbedingungen wesentlich langsamer als beim Kaltblüter erfolgt, und dass auch die Methoden der Erzeugung derselben weit unzuverlässiger als beim Kaltblüter sind. Ich

Digitized by Google

muss es auf Grund meiner Erfahrungen als eine seltene Erscheinung bezeichnen, wenn sich unter den gewählten Versuchsbedingungen ein Leukocytenthrombus beim Warmblüter bildet.

Ich muss also auch für die von mir gewählte Methode der Beobachtung in Uebereinstimmung mit den Angaben von Eberth und Schimmelbusch die Blutplättchen als einen integrirenden Bestandtheil der in der erwähnten Weise hervorgerufenen Formen des experimentell erzeugten weissen Thrombus bezeichnen, wobei ich allerdings die Blutplättchen nicht als einen präformirten, sondern als einen bereits ausgefällten Bestandtheil des circulirenden Blutes und zwar (auf Grund meiner früheren Untersuchungen) als ausgefälltes Globulin ansehe.

In welcher Weise geht nun die Bildung des Plättchenthrombus vor sich?

Untersucht man die Circulation beim Warmblüter in verdünnten Salz- oder Salzglycerinlösungen oder in Ricinusöl, dem die oben genannten Substanzen beigemengt sind, so wird man die Möglichkeit zu berücksichtigen haben, dass durch die genannten Mittel die Circulation selbst bald mehr oder weniger eingreifend geschädigt wird, und dass dadurch Bedingungen eingeführt werden, welche die Thrombenbildung selbst hemmend oder begünstigend beeinflussen können. Für das Studium des Zustandekommens von Plättchenthromben beim Warmblüter schienen mir daher diese Methoden nicht ganz zutreffend zu sein.

Untersucht man die Circulation im Mesenterium der Maus ausschliesslich in reinem Ricinusöl, so treten, wie früher bereits erörtert wurde, nach einiger Zeit gleichfalls Plättchen im circulirenden Blute auf, die aber in der Regel zur Thrombenbildung nicht Veranlassung geben.

Man könnte geneigt sein, diesen Umstand auf die unter den gewählten Versuchsbedingungen bestehenden, annähernd normalen, d. i. sehr raschen Strömungsverhältnisse des Blutes zurückzuführen, denen zufolge die Blutplättchen nicht mit der Gefässwand in Berührung kommen, daher ihr auch nicht anhaften können, wie dies auch Eberth und Schimmelbusch angenommen haben.

Allein man kann sich bei bestehender normaler Circulation an geeigneten Stellen von dem früher beschriebenen Charakter, wo langsame Strömungsverhältnisse herrschen, davon überzeugen, dass selbst in kleineren Venen, durch welche nicht unbeträchtliche Mengen von Blutplättchen in langsamer Bewegung hindurchgehen, selbst wenn

Digitized by Google

die Plättchen mit der Gefässwand in Berührung treten, ein Haftenbleiben derselben an der Gefässwand nicht statthat; es kann wohl zu kleineren Ansammlungen von Plättchen in derartigen Gefässen kommen, dieselben sind aber stets frei beweglich, zeigen vielfach, namentlich dann, wenn sie an Stellen steiler Gabelung zweier Gefässe liegen, die auch von Eberth und Schimmelbusch beobachtete wirbelförmige Bewegung, ein Haftenbleiben der einzelnen Plättchen oder der kleinen Ballen an der Gefässwand erfolgt aber in der Regel nicht.

Nur selten kommt es vor, dass auch bei der Anwendung blossen Ricinusöls echte Plättchenthromben sich entwickeln, meistens dann, wenn die Darmschlinge sehr lang unter Oel beobachtet wurde, oder wenn sich durch Zurückweichen des Oeles von einzelnen Stellen des Mesenterium Eintrocknungserscheinungen einstellten.

Ich glaube mithin, in Uebereinstimmung mit Eberth und Schimmelbusch, dass die Gegenwart von Blutplättchen an und für sich noch nicht ausreicht zur Bildung von Plättchenthromben, sondern dass hierzu noch ein anderes Moment erforderlich ist, das durch eine verlangsamte Circulation als solche nicht erschöpft sein kann, da selbst bei örtlich hochgradig verlangsamter Blutbewegung unter sonst normalen oder annähernd normalen Verhältnissen Blutplättchen an der Gefässwand nicht haften.

Eberth und Schimmelbusch haben nun für das Haftenbleiben der Blutplättchen, die sie als an und für sich nicht klebrige Gebilde ansehen, eine gewisse mechanische Alteration des Kreislaufs und die „viscöse Metamorphose“ der Plättchen verantwortlich gemacht, der zufolge die Plättchen eine bestimmte morphologische Alteration erleiden und eine grosse Klebrigkeit erlangen.

Diese Klebrigkeit der Plättchen ist nun gewiss für das Haftenbleiben der Plättchen an der Gefässwand von grosser Wichtigkeit, ich bin aber der Anschauung, dass auch die chemisch unveränderten Plättchen bereits als klebrige Gebilde angesehen werden müssen.

Stellt man sich nämlich, wie ich dies früher angegeben habe, ein fermentfreies Salz- oder Peptonblut dar und bringt die chemisch vollständig unveränderten Plättchen aus demselben unter das Deckglas, so bleiben beim Durchschwemmen des Präparates die Plättchen in grosser Zahl an der Glaswand haften. Es sind also auch die chemisch unveränderten Plättchen bereits klebrig. Dass nun diese Klebrigkeit der Plättchen sich auch für die unter annähernd normalen Circulationsverhältnissen bald nach Beginn der Beobachtung unter Ricinusöl auftretenden Plättchen geltend macht, geht aus den eben

Digitized by Google

angeführten Angaben hervor, denen zufolge auch unter diesen Bedingungen eine Verklumpung mehrerer Plättchen unter einander an günstiger Stelle zu Stande kommen kann.

Wenn nichtsdestoweniger die Plättchen unter annähernd normalen Verhältnissen selbst bei hochgradig verlangsamter Circulation an der Gefässwand nicht haften, so müssen hier noch andere Verhältnisse mitwirken, auf deren Erkenntniss die folgenden Versuche ein Licht zu werfen geeignet scheinen.

Wird an einem unter reinem Ricinusöl ausgebreiteten Mesenterium mit annähernd normalen Circulationsverhältnissen, in dessen Gefässen Blutplättchen entweder noch gar nicht, oder nur in ganz spärlicher Anzahl vorhanden sind, mit einem fein zugespitzten Silberstifte ein freiliegendes Gefäss, sei es Arterie oder Vene, unter Oel leicht betupft, so sieht man, wie an der betreffenden Stelle, ohne dass sich irgend welche erkennbare Aenderungen in den Circulationsverhältnissen einstellen, zunächst wenige Blutplättchen haften, die die Blutbewegung kaum stören, die sich aber, wenn die angeätzte Stelle an und für sich grösser war, längs dieser ganzen Stelle anlagern und stets durch neue, rasch erfolgende Anlagerung aus dem vorbeipassirenden Blutstrome an Zahl gewaltig zunehmen können. Je grösser der auf diese Weise gebildete Plättchenthrombus wird, desto mehr wird auch die Circulation in dem betreffenden Gefässe geschädigt, zumal sich unter der Einwirkung des Silberstiftes auch locale Verengerungen und Erweiterungen einstellen können, die meistens an den Arterien stärker als an den Venen hervortreten.

In der Regel werden die auf diese Weise gebildeten Plättchenthromben, in denen vereinzelte weisse und rothe Blutkörperchen eingeschlossen sein können, vom Blutstrome mit fortgerissen, selbst wenn der Thrombus eine grosse Ausdehnung (Fig. 11, Taf. I. II) bereits erlangt hatte. An derartigen Stellen kommt es nun meistens zu einer neuen Anlagerung von Plättchen und zur Bildung von Plättchenthromben, wobei selbst nach 1—2maligem Abreissen von Thromben die Circulation immer noch verhältnissmässig rasch mit deutlich vorhandener plasmatischer Randzone sein kann.

Nach einiger Zeit hört aber die Ablagerung von Plättchen an den betreffenden Stellen auf und in vielen Fällen konnte dann das Haftenbleiben weisser Blutkörperchen in grösserer Zahl an den gleichen Stellen oder in deren nächster Umgebung constatirt werden, so dass es zur Ausbildung kleiner Leukocytenthromben kam, die aber meistens vom Blutstrome fortgerissen wurden.

Eine öftere Wiederholung der Silberätzung an der gleichen Stelle

Digitized by Google

misslingt deshalb, weil sich meistens bereits beim zweiten Versuch rasch Stockung der Circulation an der betreffenden Stelle entwickelt. Ganz das Gleiche geschieht, wenn die Aetzung gleich das erste Mal zu stark ausfällt; es empfiehlt sich, den Aetzstift unter Oel nur ganz leicht an das Gefäss heranzuführen, sowie eine intensive Berührung stattfindet, entsteht ein bereits mit unbewaffnetem Auge erkennbarer grau-weisser Aetzschorf, in welchem Falle stets eine sofortige Stockung der Blutbewegung in einem grossen Umkreise oder doch wenigstens ein hochgradige Verlangsamung derselben mit meistens stark ausgesprochener Veränderung der Gefässweite eintritt.

Vollständig obturirende Plättchenthromben hatte ich einige Male, wenn auch selten, zu beobachten Gelegenheit, namentlich dann, wenn ich in analoger Weise, wie beim Kaltblüter, Blutdruck und Stromgeschwindigkeit durch einen Aderlass herabsetzte. Indessen werden auch hier selbst vollständig obturirende Plättchenthromben sehr häufig vom Blutstrom wieder mit fortgerissen, oder es wird in denselben vom Blutstrom allmählich ein Kanal gebohrt, durch welchen die Blutbewegung unterhalten werden kann.

Hervorheben will ich noch, dass in den Gefässen einer Darmschlinge, die frisch aus der Leibeshöhle eines Thieres der Beobachtung unterzogen wird, beim Zusammentreffen einer Reihe von Umständen Blutplättchen entweder gar nicht oder nur in sehr spärlicher Zahl vorhanden sein können, wenn auch an einer anderen Darmschlinge des gleichen Thieres die vorstehend geschilderten Versuche bereits vorgenommen wurden. Endlich sei noch erwähnt, dass ich auch den Verschluss kleiner Gefässwunden unter den genannten Versuchsbedingungen durch Ablagerung von Plättchen an den Wundrändern beobachten konnte.

Die vorliegenden Beobachtungen können wohl nur dahin aufgefasst werden, dass unter Einwirkung der geschilderten Silberätzung eine Veränderung der Gefässwand eintritt, deren näherer Charakter allerdings zunächst nicht bestimmt werden kann, welche aber auf die Circulationsverhältnisse in dem betreffenden Gefässe insofern von Einfluss ist, als sich an der alterirten Stelle Plättchen niederschlagen, gleichgültig ob dieselben bereits in den Gefässen vorhanden waren oder nicht.

Es geht weiterhin aus den geschilderten Beobachtungen hervor, dass eine Alteration der Circulationsverhältnisse, und zwar namentlich Stromverlangsamung oder veränderte Anordnung der körperlichen Elemente des Blutes im Blutstrom selbst dem Haftenbleiben

Digitized by Google

der Plättchen nicht vorangehen muss, wenn auch durch diese Momente die Bildung von Plättchenthromben wesentlich begünstigt wird, und wenn auch die Bildung grösserer oder gar obturirender Plättchenthromben nur bei verlangsamter Circulation stattfinden kann.

Wenn ich nun die Bildung des Plättchenthrombus von der in meinen früheren Untersuchungen bewiesenen Thatsache ausgehend betrachte, dass die Blutplättchen ausgefälltes Globulin darstellen, so ergiebt sich zunächst, dass das Globulin, das einen constanten Bestandtheil des Blutplasma und der Blutkörperchen beim Warmblüter bildet, schon innerhalb des circulirenden Blutes sehr leicht in Gestalt von Plättchen oder Scheibchen ausfallen kann, sobald gewisse, wenn auch nur minimale Aenderungen der normalen Circulationsverhältnisse eintreten. Bei diesem Verhältnisse liegt es gewiss sehr nahe, daran zu denken, dass Rauhigkeiten der Gefässwand, verletzte Stellen derselben oder Fremdkörper mit unebener Oberfläche im Blute — Momente, die für die Bildung des weissen Thrombus bekanntlich von grosser Bedeutung sind — zur Ausfällung des Globulins aus dem Blutplasma gleichfalls in sehr naher Beziehung stehen; doch liegen diesbezügliche Untersuchungen noch nicht vor.

Von dem Gesichtspunkte, dass die Blutplättchen ausgefälltes Globulin darstellen, erscheint weiterhin auch die Annahme gerechtfertigt, dass der (in der geschilderten Weise erzeugte) weisse Plättchenthrombus beim Warmblüter einen an der Gefässwand haftenden Niederschlag von ausgefälltem Globulin darstellt, zu dessen Zustandekommen vor Allem eine besondere Gefässwandalteration erforderlich erscheint. Hierbei soll es zunächst ganz unberücksichtigt bleiben, welche chemische und morphologische Veränderungen das ausgefällte und an der Gefässwand haftende Globulin erleidet.

Es ergiebt sich ferner bei der nahen Beziehung des Globulins zu dem Gerinnungsvorgange des Blutes, dass der weisse Plättchenthrombus des Warmblüters nicht in so scharfer Weise von dem durch echte Blutgerinnung entstandenen Thrombus abgetrennt werden darf, wie dies Eberth und Schimmelbusch thun. Allerdings ist die Ausfällung und Abscheidung des Globulins an der Gefässwand nicht direct als Blutgerinnung anzusprechen, aber bei der leichten Umwandlungsfähigkeit des Globulins in Fibrin oder einen fibrinähnlichen Körper, wird man wohl auch *die blosse Abscheidung des Globulins im circulirenden Blute, sowie das Haften des bereits ausgeschiedenen an der Gefässwand in nähere Beziehung zum Gerinnungsvorgang setzen dürfen. Es wird eben ein Material angelagert, das sehr leicht eine*

Digitized by Google

Umwandlung in Fibrin oder einen fibrinähnlichen Körper durchmachen kann.

Nicht jeder Plättchenthrombus, der sich nach den angeführten oder nach anderen Methoden an irgend einer Stelle der Gefässwand bildet, oder der sich als fertiger Thrombus im Organismus vorfindet, muss daher die Umwandlung in einen fibrinähnlichen Körper bereits durchgemacht haben. Diese Umwandlung erfolgt aber sehr leicht und dürfte wahrscheinlich auch überall, wo sich ein bleibender Plättchenthrombus vorfindet, stattgefunden haben, namentlich wenn Stockung der Circulation eingetreten ist, oder wenn sonst die Bedingungen der Fermententwicklung vorhanden sind.

Die blosse Zusammensetzung eines weissen Thrombus aus Blutplättchen kann, meines Erachtens, daher nicht als ein Grund dafür angesehen werden, diese Art von Thromben von den echten Gerinnungsthromben scharf abscheiden zu wollen. Zu einer principiellen Unterscheidung dieser beiden Formen des weissen Thrombus sind die vorhandenen Differenzen eben nicht genug tiefgreifend.

Den wesentlichsten Unterschied bildet in den beiden Fällen nur die Form der Fibrinabscheidung: bei den Coagulationsthromben handelt es sich um die Abscheidung des echten fädigen Fibrins, bei den Plättchenthromben um die Abscheidung von Fibrin oder eines fibrinähnlichen Körpers in der Form der Plättchen (körniges Fibrin, Plättchenfibrin). Es wird Aufgabe der weiteren Untersuchung sein, die Bedingungen näher festzustellen, unter denen die eine oder die andere Form der Fibrinabscheidung erfolgt. Ob übrigens die Plättchenthromben stets die Anfangsstadien später aus fädigem Fibrin zusammengesetzter Thromben darstellen, wie dies Weigert[1]) auf der letzten Naturforscherversammlung vermuthungsweise ausgesprochen hat, wage ich nicht zu entscheiden. Den nahen Zusammenhang zwischen Gerinnung und Thrombose hat jüngsthin auch Hanau[2]) betont.

V. Schlussbemerkungen.

Es könnte vielleicht auf den ersten Blick befremden, dass der gleiche Process, die Bildung des weissen Thrombus, beim Kalt- und beim Warmblüter scheinbar in so verschiedener Weise erfolgt, und thatsächlich wurde auch schon von verschiedenen Seiten die Meinung ausgesprochen, dass hier zwei differente Vorgänge vorliegen.

Ganz abgesehen nun davon, dass auch beim Warmblüter echte Leukocytenthromben vorkommen, geht es, wie ich glaube, doch nicht

1) Tagebl. d. 59. Vers. deutsch. Naturforsch. in Berlin. 1886. S. 306.
2) Fortschr. d. Medicin. 1886. Nr. 12.

Digitized by Google

an, diese Anschauung aufrecht zu erhalten, da hier wahrscheinlich doch nur mehr nebensächliche Unterschiede vorliegen. Das Material, aus welchem sich der weisse (Leukocyten-) Thrombus beim Kaltblüter aufbaut, ist morphologisch wohl different von den Plättchen des Warmblüters, in dem Endeffecte dürften aber sowohl der weisse (Leukocyten-) Thrombus beim Kaltblüter als auch der Leukocyten- und Plättchenthrombus beim Warmblüter wieder auf das Gleiche hinauslaufen, nämlich auf die Bildung von Fibrin oder eines fibrinähnlichen Körpers, da ja nach den bekannten Untersuchungen von A. Schmidt die weissen Blutkörperchen alle Bedingungen zur Bildung des Fibrins oder eines fibrinähnlichen Körpers enthalten. Der früher mitgetheilte Befund des Zerfalls der weissen Blutzellen eines obturirenden Leukocytenthrombus sowohl bei den Kalt- als bei den Warmblütern darf wohl als der morphologische Ausdruck dieser u. A. auch von Weigert constatirten Umwandlung der weissen Blutzellen in einen fibrinähnlichen Körper angesehen werden.

Es können daher, wie ich glaube, sowohl *der Leukocyten- und Plättchenthrombus des Warmblüters als auch der Leukocytenthrombus des Kaltblüters von einem gemeinschaftlichen Gesichtspunkte als verschiedene Formen ein und desselben Vorganges aufgefasst werden*, die sich wohl nach dem morphologischen Werthe des zusammensetzenden Materiales von einander unterscheiden, die aber durch den gemeinsamen Endeffect, die Bildung von Fibrin oder eines fibrinähnlichen Körpers, in chemischer Beziehung entschieden als zusammengehörig betrachtet werden müssen.

Es erhebt sich jetzt noch die Frage, weshalb nicht auch beim Kaltblüter unter den gleichen Bedingungen wie beim Warmblüter Ausscheidung von Globulin in Plättchenform erfolgt?

Bekanntlich sind echte Blutplättchen bisher im Kaltblüterblute noch nicht gesehen worden. Versucht man nun das Froschblut unter Bedingungen aufzufangen, bei welchen in Warmblüterblute sicher massenhafte Blutplättchen constatirt werden können (Auffangen in 30—50 proc. $MgSO_4$ zu gleichen Theilen), so überzeugt man sich leicht, dass auch jetzt noch typische Blutplättchen im Froschblute fehlen, dass dagegen ein reichlicher, mehr oder weniger fein granulirter, zu Wolken oder Flocken vereinigter Niederschlag aufgetreten ist, der seinen Reactionen nach nur als ausgefälltes Globulin angesprochen werden kann. *Im Froschblute fällt also das Globulin unter den gleichen Bedingungen wie beim Warmblüter nicht in der typischen Plättchenform, sondern als körniger Niederschlag aus.*

Ich habe nun bei einer anderen Gelegenheit bereits gezeigt, das

Digitized by Google

die typische Scheibchenform der Plättchen nur durch die eigenthümliche Zusammensetzung des Mediums, in dem sie sich befinden, bedingt wird. Es ist nun leicht, den Nachweis zu führen, dass der Globulinniederschlag aus dem Froschblute unter den gleichen Bedingungen, die ich früher bereits angab [1]) (Harnstoff, Harnsäure, Sublimat), die typische Plättchenform annimmt und in diesem Zustande entweder noch die Reactionen des typischen oder des bereits modificirten, schwer löslichen Globulins (Plättchenfibrin) aufweisen kann.

Aus diesen Beobachtungen geht hervor, *dass das im Froschblut ausgefallene Globulin nicht die Bedingungen zur Plättchenbildung vorfindet, dass diese Bedingungen aber künstlich hergestellt werden können.*

Es ist daher immerhin möglich, dass bei der Erzeugung weisser Thromben beim Frosch nach den früher angegebenen Methoden zwischen den massenhaft vorhandenen Leukocyten auch ausgefälltes Globulin zwischen denselben vorhanden ist, das aber wegen der zarten Granulirung und der Feinheit des Globulinniederschlages nicht gesehen werden kann, typische Blutplättchen sind aber sicher nicht vorhanden.

Auf eine Zusammenfassung der verschiedenen Theorien über die Thrombose will ich hier nicht eingehen, zumal in den bereits erwähnten Abhandlungen von Eberth und Schimmelbusch und von Baumgarten vollständige Zusammenstellungen über diesen Gegenstand zu finden sind.

Meine Beobachtungen schliessen sich mehr der älteren Anschauungsweise von Virchow an, der zufolge jede Thrombose, soweit es sich nicht um eine einfache Verklumpung rother Blutkörperchen handelt, als eine Art Blutgerinnung innerhalb des Gefässes anzusehen ist. Nur möchte ich hinzufügen, was eigentlich gleichfalls bereits bekannt ist, dass das ausgeschiedene Fibrin nicht immer als fädiges, sondern auch als körniges oder Plättchenfibrin abgesetzt werden kann, und dass es nicht immer zur Bildung eines echten Fibrins, sondern auch eines mehr oder weniger fibrinähnlichen Körpers kommen kann.

NACHTRAG.

Während des Druckes der vorstehenden Mittheilung wurde mir eine Arbeit von Schimmelbusch (Ueber Thrombose im gerinnungsunfähigen Blute. Inaug.-Diss. Halle 1886) bekannt, auf die ich noch in Kürze eingehen muss. Schimmelbusch findet, dass bei einem peptonisirten Hunde in dem blossgelegten Mesenterium und an Gefässwunden Plättchenthromben entstehen können, zu einer Zeit, da das

1) Sitzungsber. d. k. Akad. d. Wiss. in Wien. III. Abth. 90. Bd. S. 113 ff.

Digitized by Google

LIBRARY
OF THE
UNIVERSITY
OF
CALIFORNIA

Digitized by Google

Fig. 1.

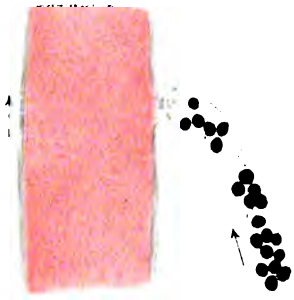


Fig. 2.

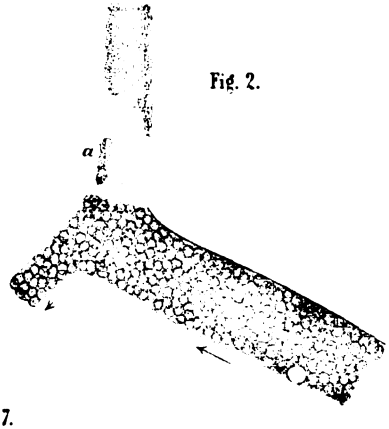


Fig. 3.

Fig. 7.

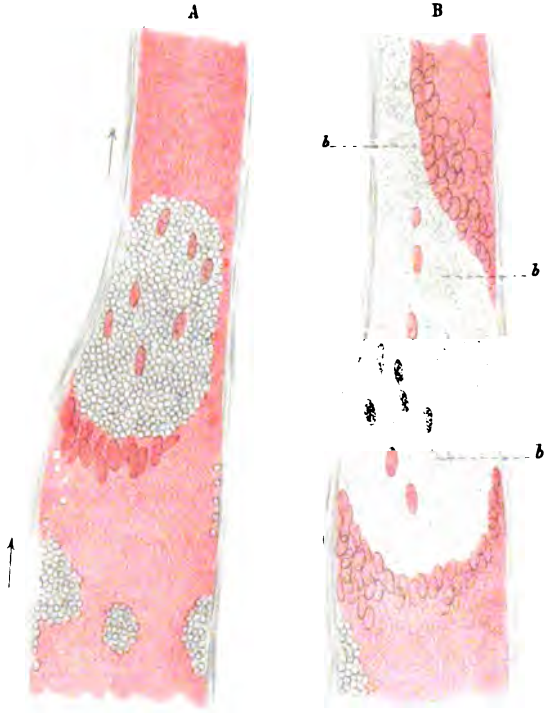
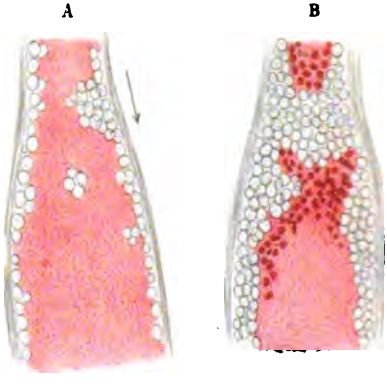


Fig. 8.



Löwit, Thrombose.

Digitized by Google

Fig.4.

Fig. 6.

Fig. 5.

Fig. 11.

Fig. 10.

A B C

Fig. 9.

Digitized by Google

LIBRARY
OF THE
UNIVERSITY
OF
CALIFORNIA

Digitized by Google

Aderlassblut dieses Thieres gerinnungsunfähig war. Er sieht in diesem Umstande eine Stütze der Anschauung, dass Thrombose (Conglutination von Blutplättchen) und Blutgerinnung (Coagulation) principiell verschieden sind und in keinerlei Abhängigkeitsverhältniss zu einander stehen.

Dieser Schluss ist aber deshalb nicht zwingend, weil in dem Peptonblute nur die Ausfällung des typischen Fibrins gehemmt ist; die Ausfällung der Blutplättchen geht im Peptonblute ungehindert vor sich. Gerade durch Untersuchung der Blutplättchen im Peptonblute kann bei Befolgung bestimmter Methoden [1]) die Globulinnatur derselben sichergestellt werden. Es kann also auch im Peptonblute ein Theil des vorhandenen Globulins in der Plättchenform ausfallen und die Umwandlung in einen fibrinähnlichen Körper durchmachen, nur die Ausfällung des fädigen Fibrins, d. i. die typische Blutgerinnung kommt im Peptonblute nicht zu Stande. Die Beobachtung von Schimmelbusch am Peptonblute steht daher mit der hier vertretenen Auffassung über die Bedeutung der Plättchenthromben nicht im Widerspruche, und kann auch nicht als ein Beweis für die principielle Verschiedenheit von Conglutination und Coagulation angesehen werden.

1) Vgl. Wooldridge a. a. O. Löwit, Sitzungsber. der kais. Akademie der Wissensch. in Wien. III. Abth. 90. Bd. 1884. S. 106.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel I. II.

Fig. 1. Mesenterium einer weissen Maus unter 0,6 proc. NaCl-Lösung. In einer kleinen venösen Capillare deutliche Plättchen, bei *a* ein Plättchenhaufen. Vergr. Zeiss D/3.

Fig. 2. Mesenterium wie oben. Bei *a* ein Plättchenthrombus. Vergr. Zeiss E/2.

Fig. 3. Froschmesenterium. Vene. Ein spontan entstandener Leukocytenthrombus. Zeiss B/4.

Fig. 4 und 5. Froschmesenterium. Vene. Aetherwirkung. Zeiss B/4.

Fig. 6. Froschmesenterium. Vene. 1/2 proc. Lösung von $AgNO_3$. Zeiss B/4.

Fig. 7. Froschmesenterium. Vene. *A*. Wandständiger Leukocytenthrombus; 20 Minuten später war das bei *B* abgebildete Aussehen vorhanden. Bei *b* noch einzelne Leukocyten kenntlich. Das Nähere im Text. Aetherwirkung. Zeiss B/4.

Fig. 8. Mäusemesenterium. Vene. Beobachtung unter Ricinusöl, dem eine Spur Cantharidentinctur beigesetzt war. *A* und *B*. Der Leukocytenthrombus bei *B* wurde vom Blutstrom wieder fortgerissen. Zwischen *A* und *B* 15 Minuten. Zeiss C/4.

Fig. 9. Mäusemesenterium. Vene. Verd. Glycerin. Gemischter Leukocyten- und Plättchenthrombus. Zeiss D/3.

Fig. 10. Mäusemesenterium. Arterielle Capillare. Verd. Glycerin. Zwischen *A* und *B* 10 Minuten. Bei *B* obturirender Leukocyten-Plättchenthrombus. Zwischen *B* und *C* 5 Minuten. Bei *C* Zerfall in körnige Massen. Zeiss D/2.

Fig. 11. Mäusemesenterium. Beobachtung unter reinem Ricinusöl. Vene Locale Aetzung mit einem Silberstift. Zeiss C/5.

Die Richtung der Pfeile giebt die Richtung der Blutbewegung an.

Digitized by Google

II.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Leipzig.

Untersuchungen über die Wirkungen der Veratrumalkaloide.

Von

Dr. med. Heinrich Lissauer.

I. Ueber die Wirkungen des krystallisirten Veratrin (Cevadin).

Die zum Theil sehr weit zurückdatirenden Thierversuche mit Veratrumwurzel und deren Extract — worunter auch die umfassenden, oft citirten Untersuchungen Schabel's — können heutzutage ein sachliches Interesse kaum mehr erwecken, zumal sie der Veratrinvergiftung im heutigen Sinne eigentlich ganz fern stehen. Erst 1818 wurde ein „Veratrin" von Meissner dargestellt. 1821 erschien die Arbeit von Andral und Magendie, deren Präparat hinsichtlich seiner chemischen Beschaffenheit wohl auch noch viel zu wünschen übrig liess. Andral constatirte drei Hauptqualitäten der Veratrinvergiftung: die örtliche, „Entzündung" erregende, die Intestinal- und die tetanisirende Wirkung. Weitere Beiträge kamen zunächst von klinischer Seite, so von Bardsley, Turnbull, Ebers, de Vogel; experimentelle Arbeiten folgten erst 1836 von Esche, der nun auch die Störungen der Herzaction und Athmung gebührend zur Geltung brachte, sowie 1837 von Forcke, welcher bisher nicht wiederholte Gewöhnungsversuche an Hunden — wie es scheint mit positivem Erfolg — anstellte. Von den klinisch-therapeutischen Studien Roell's, Reiche's, Aran's u. A. abgesehen, bringen einen neuen Fortschritt erst die Arbeiten von Leblanc und Faivre, sowie von Leonidas van Praag. Erstere legen ein grosses Gewicht auf die Beeinflussung des „animalen" und „organischen" Nervensystems durch das Veratrin; hervorhebenswerth ist, dass sie die Herabsetzung der Respiration als schliessliche Todesursache erkannt haben; van Praag liefert ein detaillirtes und sprechendes Bild der Vergiftungserscheinungen, vor Allem für den Warmblütter; in theoretischer Beziehung unterscheidet er im Hinblick auf Motilität, Circulation und auch Sen-

Digitized by Google

sibilität ein Stadium der erhöhten und ein folgendes der herabgesetzten Erregbarkeit.

Gerade mit der letztgenannten Arbeit erreicht eine erste Epoche der Veratrinliteratur ihren Höhepunkt und Abschluss, eine Epoche, welche sich — von theoretischen Fragen noch ziemlich unberührt — ausschliesslich der allseitigen Auffassung und prägnanten Wiedergabe des Vergiftungsbildes widmete. Seither hat man diese Aufgabe im Wesentlichen als erledigt betrachtet; die späteren Autoren greifen sich mit Vorliebe specielle Probleme aus dem Complex der Giftwirkungen heraus, um dieselben einer physiologischen Analyse zu unterwerfen.

Kölliker eröffnet die neue Phase, indem er sich die Frage nach dem Angriffspunkt des Veratrins auf motorischem Gebiet vorlegt und bekanntermaassen im Sinne einer ganz peripherischen Einwirkung beantwortet. Nach einer weiteren Mittheilung von Guttmann, welche sich ebenfalls vorwiegend mit dem Verhalten von Muskel, Nerv und Herz befasst, erschien die grundlegende Untersuchung von v. Bezold und Hirt. Mit manometrischen und graphischen Methoden förderten diese eine Fülle thatsächlicher Einzelheiten zu Tage, welche im Nachstehenden noch mehrfach den Stoff zu Erörterungen abgeben werden. Das Wichtigste unter ihren Erfolgen bleibt die Entdeckung der verlängerten Zuckungsdauer des Veratrinmuskels; seltsamerweise wurde diese Thatsache fast genau zur selben Zeit unabhängig auch von Prévost gefunden, welcher dieselbe zur Erklärung der Herzwirkung und vor Allem der Krampferscheinungen aller Art herbeizog. Neue experimentelle Beiträge von Boehm, Fick und Boehm, Rossbach, Ringer betreffen ausschliesslich die Muskel- und Herzwirkung des Veratrins. Eine Reihe allgemeinere Versuche von Amory und Webber bringen nichts wesentlich Neues.

Die Wiederaufnahme experimenteller Untersuchungen über das Veratrin erschien in erster Linie aus dem Grunde geboten, weil alle bisherigen pharmakologischen Arbeiten mit dem amorphen Veratrin angestellt worden sind, welches kein einheitlicher Körper, sondern ein Gemenge zweier verschiedener Basen ist. Es erschien wünschenswerth, das inzwischen entdeckte krystallisirte Veratrin in pharmakologischer Hinsicht einer genauen Untersuchung zu unterziehen. Dem Leipziger pharmakologischen Institut stand, dank der Güte des Herrn Prof. E. Schmidt in Marburg, die von ihm selbst dargestellte und analysirte krystallisirte Base zur Verfügung. Die Prüfung der Wirkungen dieses Alkaloides wurde im Winter 1885 bis

Digitized by Google

1886 vorgenommen; Herr Prof. Boehm hatte die Güte, mir die Theilnahme an den betreffenden experimentellen Arbeiten zu gestatten und die Publication der Untersuchungsergebnisse zu übertragen. Bei der Darstellung der letzteren glauben wir uns berechtigt, einigermaassen ausführlich und zunächst unabhängig von den älteren Darstellungen zu verfahren, einmal aus den eben angedeuteten Gründen, zweitens aber auch schon deshalb, weil eine umfassende experimentelle Arbeit über das Veratrin seit Bezold, d. h. also in den letzten 20 Jahren unseres Wissens überhaupt nicht wiederholt worden ist.

Bevor wir zur Schilderung der Vergiftungserscheinungen selbst übergehen, sei noch eines unserer Resultate vorweg genommen. Es musste nach dem Obigem angezeigt erscheinen, mit der Prüfung des neuen, krystallisirten Präparates eine vergleichsweise Heranziehung des in der Ph. Germ. II officinellen allgemein gebräuchlichen, amorphen Veratrins zu verbinden, welches bekanntlich von E. Schmidt als ein Gemenge des krystallisirten Alkaloides (Cevadin) und einer amorphen Base (Veratridin) erkannt worden ist. Wir haben eine derartige Controle besonders bei Froschversuchen, und hier auch nach der quantitativen Seite hin, durchgeführt und können alle unsere Erfahrungen dahin zusammenfassen, dass es nicht möglich wurde, irgend ein sicheres Unterscheidungsmerkmal in toxikologischer Beziehung zwischen beiden Formen des Alkaloides aufzustellen. Bei Fröschen ist ihre Wirkung qualitativ und quantitativ übereinstimmend; bei Säugethieren ist (wenigstens hinsichtlich gewisser inconstanter Details) die Beurtheilung weit schwieriger und würde zahlreichere Controlversuche mit amorphem Veratrin erfordern, als wir thatsächlich angestellt haben und als es schliesslich die Bedeutung der Frage lohnt. Von einer wesentlichen Differenz in der Wirkungsweise beider Präparate kann jedenfalls nicht die Rede sein. Wir haben deshalb diesen Punkt im Nachstehenden gar nicht weiter berührt und beziehen uns in allen folgenden Angaben speciell auf das krystallisirte Veratrin, welches, durch eine Spur Essigsäure in wässrige Lösung übergeführt, in $^1/_2$ — 1 proc. Lösungen zu sämmtlichen Vergiftungsversuchen angewandt wurde.

Wir beginnen mit den Vergiftungserscheinungen am Kaltblüter.

1. Froschversuche.

A. Allgemeines.

Das Veratrin erweist sich für Frösche als ein sehr heftiges Gift. Zur Tödtung eines nicht übermässig grossen Thieres genügen bereits

Digitized by Google

Dosen von $^1/_2$ — 1 mg, ja schon nach $^1/_4$ mg gingen mehrere kleine Frösche zu Grunde, einer sogar nach $^1/_8$ (Temporaria).

Da andererseits mitunter grössere Dosen überlebt wurden, so mögen gewisse individuelle Umstände (in erster Linie wohl grössere oder geringere Energie der Circulation) auf die Stärke der Wirkung einen Einfluss haben.

Die Vergiftungserscheinungen lassen dank der eigenthümlichen Motilitätsveränderung an Prägnanz nichts zu wünschen übrig, zumal wenn man nur kleine Dosen anwendet, welche den Tod nicht, oder doch nur ausnahmsweise herbeizuführen geeignet sind. Injicirt man einer mittelgrossen Rana esculenta $^1/_8$ — $^1/_{10}$ mg Veratrin, so beobachtet man etwa Folgendes: Schon nach wenigen Minuten wird der Frosch, der vorher vielleicht lebhaft aus seinem Behälter fortstrebte, ruhig; er springt nicht mehr kräftig, oder bleibt gar mitten im Sprunge mit paretisch ausgestreckten Beinen liegen. Bald mischt sich jedoch in diesen Zustand motorischer Schwäche noch ein anderweitiges Moment: alle Bewegungen des Frosches leiden an einer gewissen Steifigkeit, Ungeschicklichkeit und Incoordination, für welche man nicht mehr allein die Parese verantwortlich machen kann; auch die reflectorisch ausgelösten Contractionen erhalten einen auffallend gedehnten, krampfähnlichen Anstrich, und übt man einen genügend starken Reiz aus, so dass der Frosch energisch fortzuspringen versucht, so verfällt er dabei für einige Augenblicke in ausgesprochenen universellen Streckkrampf. Diese zunächst nur schwachen und kurz dauernden Tetani wiederholen sich von Zeit zu Zeit noch ohne äusseren Anlass; meist sind sie von fibrillären Zuckungen begleitet.

Die Gesammtheit der spastischen Symptome ist in dieser frühen Periode häufig mehr angedeutet als völlig ausgeprägt, sie wird bald mehr, bald weniger verdeckt von der zunächst in steter Zunahme begriffenen Parese, welch letztere $^1/_2$—1 Stunde nach der Vergiftung ihr Maximum erreicht zu haben pflegt. Der Frosch wird dann sehr apathisch, lässt sich auf den Rücken legen, zieht das abducirte Bein nur langsam an, vollführt spontane Bewegungen sogut wie gar nicht mehr. Gewöhnlich sitzt er mit etwas steifen, eng an den Leib adducirten Beinen da. Die Reflexe verhalten sich verschieden, ganz fehlen sie nicht, dagegen lässt sich eine Abschwächung des Extremitätenhaut-, zuweilen auch des Cornearefleres nicht wohl verkennen, während andererseits z. B. das Streichen der medianen Kopf- und Rückenhaut sehr prompt in der gewohnten Weise beantwortet wird. Die Athmung — es ist das ein sehr früh auftretendes und regelmässiges Symptom — wird aussetzend, periodisch ganz aufgehoben

Digitized by Google

und jedenfalls bedeutend abgeschwächt. Man bemerkt ferner ab und zu Aufsperren des Maules und noch häufiger krampfhafte Contractionen der Bauch- und Pharynxmusculatur — an Schluckbewegungen erinnernd — welche zumeist mit tiefem Zurücktreten der Augen in ihre Höhlungen verbunden sind. Oft sitzt der Frosch längere Zeit mit tief eingezogenen Augen in eigenthümlich zusammengebückter Haltung da.

Nach Ablauf einiger Stunden, sagen wir am nächsten Morgen nach des Abends vorgenommener Vergiftung, hat sich das Bild gewöhnlich schon deutlich verändert. Der Frosch reagirt wieder viel lebhafter als vorher. Schon bei der ersten Berührung, die der Frosch naturgemäss mit einem Sprungversuch beantwortet hätte, verfällt er in einen heftigen, mehrere Secunden anhaltenden Tetanus, der sich in ein mehr oder minder lebhaftes fibrilläres Spiel ausgedehnter Muskelbezirke auflöst. Die allgemeinen Tetani bilden die häufigste Reaction des Frosches bei starken Reizen, aber keineswegs die einzige. Beklopft man die Hinterpfoten, so erhält man ausschliesslich Beuge- und Strecktetani der Beine; drückt man die Vorderpfoten, so zieht der Frosch beide Arme krampfhaft über der Brust zusammen; legt man ihn auf den Rücken, so erhält man gar keine einfachen Bewegungen, sondern ein unstätes, spinnenartiges Umherfahren der Beine, ein Wechsel seltsamer, übertriebener, scheinbar ganz planloser Gliederpositionen, so dass man den Eindruck gewinnt, es habe der Frosch die Orientirung über die Dispositionen seiner Bewegungswerkzeuge im Raum gänzlich verloren. Es ist jedenfalls berechtigt, diese und ähnliche Erscheinungen, welche ein derartig afficirter Frosch zeigt, als ataktische, resp. als spastisch-ataktische zu bezeichnen, ohne damit etwas Bestimmtes über ihre physiologische Entstehungsweise zu präjudiciren.

Hiervon abgesehen, beobachten wir am 2. Tage einer leichten Vergiftung vielleicht noch eine mässige Parese, besonders nach heftigen Reizen und gehäuften tetanischen Anstrengungen. Die fibrillären Zuckungen — die übrigens nicht in allen Fällen gleich lebhaft sind — wurden schon erwähnt, wir hätten nur noch einer gewissen Steifigkeit der Extremitäten zu gedenken, welche im Gefolge eines stärkeren Tetanus aufzutreten und eine Zeit lang fortzubestehen pflegt.

Im Ganzen ist, falls überhaupt Besserung eintritt, der Höhepunkt der Vergiftung am 2. Tage schon überschritten: die cardinalen Reflexe erfolgen meist schon ganz prompt, die Athmung ist wieder in Gang gekommen, die Herzaction ist kräftig und regelmässig. Von nun an geht die Besserung der geringen noch bestehenden Lähmungserschei-

Digitized by Google

nungen mit raschen Schritten vorwärts, nicht so jedoch der spastisch-ataktischen Symptome. Noch am 3. Tage pflegt der tetanische Bewegungstypus mit derselben Deutlichkeit wie am 2. vorhanden zu sein; selbst am 4. Tage sind die Spuren desselben ganz unzweideutig und es mag im Uebrigen, wenn relativ grosse Dosen überlebt werden, den Angaben von Prévost entsprechend, noch viel länger dauern, bis alle Functionen zur Norm zurückgekehrt sind.

Was die untere Grenze der Dosirung betrifft, welche noch die wesentlichen der angeführten Symptome hervorruft, so dürfte dieselbe mit $^1/_{20}$ mg erreicht sein. Einmal erzeugte diese Dosis noch ein dem obigen ähnliches Bild, ein anderes Mal nur einfache, schnell vorübergehende Abschwächung der Motilität.

Giebt man grössere Dosen als die bisher betrachteten — etwa $^1/_2$—1 mg —, so ist der Ablauf der Erscheinungen kurz folgender: Nach 5—10 Minuten wird die Abnahme der Motilität sehr deutlich, die Reflexe werden träge, die Athmung unregelmässig oder ganz aufgehoben; gleichzeitig oder sogar als erstes Symptom nehmen die Bewegungen des Frosches einen tetanischen Charakter an; auf Reiz und spontan erscheinen mehr oder minder heftige und anhaltende Streckkrämpfe; es bildet sich so ein pathognomonisches Krampfstadium, das selbst bei stärksten Vergiftungen nicht fehlt, im Gegentheil sich relativ schnell zu exquisiter Höhe entwickeln kann. Doch ist seine Dauer nur eine kurze, schon nach 5—10 Minuten werden die Tetani seltener, nach $^1/_2$—$^3/_4$ Stunde ist kaum mehr etwas davon zu sehen. 2—3 Stunden nach der Vergiftung findet man den Frosch bewegungslos mit schlaffen Extremitäten daliegen; auf stärksten Anreiz — Hinwerfen, heftiges Klopfen — reagirt er kaum mit leichtem Zucken; selbst der Cornearefiex ist nahezu erloschen, von Athmung keine Spur vorhanden, auch die Herzaction — soweit man sie ohne Präparation zu beurtheilen vermag — erscheint schwächer, verlangsamt, unregelmässig oder fehlt ganz, während sie sich vordem deutlich durch die Haut markirte. Am nächsten Tage ist diese schlaffe, reactionslose Lähmung höchstens noch vollständiger geworden, sie geht ganz unmerklich in den Tod über, welcher niemals vor Ablauf von Stunden, oft erst am 2. oder 3. Tage erfolgt. Oeffnet man vorher den bereits leblos scheinenden Körper, so sieht man das Herz ganz langsam und mit minimaler Blutfüllung pulsiren.

Zur Ergänzung des Vorstehenden diene folgendes Protokoll:

Den 18. Dec.

4 h. 24 m. Injection von $^1/_4$ mg.

LIBRARY OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA

Digitized by Google

4 h. 28 m. Streckkrampf bei Versuch des Springens und beim Betupfen mit Essigsäure. Reflexe schwach.

4 h. 34 m. Reflexe kaum noch zu erhalten. Starke Parese, ab und zu Tetani. Herzaction schwach, 12—13 Schläge in 20 Secunden (vorher 18). Athmung längere Zeit pausirend, ab und zu Schluckbewegungen.

4 h. 45 m. Athmung sistirt. Herzaction kaum sichtbar. Vollkommene Parese; keine fibrillären Zuckungen.

5 h. Vollständige Paralyse, ab und zu eine krampfhafte Streckung.

6 h. 40 m. Desgleichen.

Den 19. Dec.

10 h. Frosch paralytisch, schwache Herzcontractionen sichtbar; beim Herausnehmen starker tetanischer Anfall, wonach fibrilläre Zuckungen. Willkürbewegungen fehlen.

4 h. Starke Parese; einzelne spontane Bewegungen kommen vor, auch Muskelspasmen sind noch vorhanden. Herzaction regelmässig.

Den 20. Dec.

2 h. Frosch bewegt ab und zu leise ein Glied, sonst erscheint er vollständig paralytisch. Die Athmung sistirt. Puls nicht sichtbar. Reflexe fehlen.

4 h. Frosch absolut reactionslos.

Den 21. Dec. Frosch scheintodt, noch nicht starr.

Den 22. Dec. Tod ist eingetreten.

Zwei specielle Aufgaben haben wir im Anschluss an vorstehende Skizze des Allgemeinverhaltens vergifteter Frösche zu erledigen; sie betreffen die Wirkung des Veratrins auf die willkürliche Musculatur und auf das Herz.

B. Muskelwirkung.

Die Eigenschaften des Veratrinmuskels wurden von v. Bezold dahin präcisirt, dass es sich einmal um eine Verlängerung der Zuckungscurve und zweitens um eine Modification — erst Steigerung, dann Abnahme — der Erregbarkeit handle. Beide Abnormitäten lassen sich sowohl bei directer als bei indirecter Reizung constatiren. Eine Betheiligung der motorischen Nerven selbst an dem Zustandekommen dieser Wirkung, wie es v. Bezold ursprünglich vorschwebte, hat sich nach den Controlversuchen von Fick und Boehm als unhaltbar herausgestellt.

Wir haben uns begnügt, die charakteristische Formveränderung der Zuckungscurve unter dem Einfluss des krystallisirten Veratrins nachzuweisen. Es ist leicht, von dem vergifteten Muskel Zuckungen zu erhalten, wie sie in den Bezold'schen Untersuchungen abgebildet sind. Bestätigt wurde ferner das Bezold'sche Gesetz, wonach die Zuckung des Veratrinmuskels sich wieder der Norm nähert, nachdem eine Anzahl von Contractionen unmittelbar hintereinander geliefert

Digitized by Google

worden ist. Die übrigen Erscheinungen des Veratrinmuskels — auf dem Gebiete der Erregbarkeit und der Wärmebildung — haben wir nicht ins Bereich der Untersuchung gezogen; man darf wohl auch hier auf Uebereinstimmung rechnen, da ja alle diese einzelnen Thatsachen voraussichtlich durch inneren Zusammenhang eng aneinander geknüpft sind.

Es seien hier die wenigen Bemerkungen angefügt, die wir in Bezug auf das centrale Nervensystem zu machen haben. Es ist sehr leicht, sich vorzustellen — und diese Anschauung wird mit besonderer Consequenz von Prévost vertreten —, dass alle die so auffälligen Veränderungen in den Reactionen des Veratrinfrosches ganz ohne Betheiligung des Centralnervensystems einfach als Consequenzen der veränderten Muskelcontractilität zu Stande kämen. Die Impulse, welche zu den Muskeln gelangen, sind dann normale Willensäusserungen oder normal ausgelöste Reflexacte. Es ist ja klar, welch hochgradige Verwirrung die abnorme Dauer der Contractionen — zumal in Verbindung mit einer Erregbarkeitssteigerung — in allen geordneten Bewegungserscheinungen hervorrufen muss.

Nichtsdestoweniger wird es im Hinblick auf das Säugethier nicht gerade unwahrscheinlich, dass auch beim Kaltblüter das Veratrin in genügender Dosis zum intensiven Nervengift werden kann; auf eine direct erregende centrale Wirkung des Veratrins mögen in der That zum Theil zu lebhafte spontane Tetani zurückzuführen sein, die man bei sehr grossen Dosen beobachtet, und für kleine Dosen kommt man mit Willens- und Reflexacten als Unterlage für die Streckkrämpfe ungezwungen aus.

Etwas Aehnliches gilt auch für die Sensibilität. Die Abschwächung der Reflexe bei wenig vorgeschrittener Vergiftung mag einfach auf die Erschwerung der peripheren Beweglichkeit bezogen werden; die spätere Paralyse und Reactionslosigkeit ist dagegen wahrscheinlich mit einer Functionsaufhebung der Centralorgane verknüpft, wie solche ja auch schon indirect durch die erlahmende Circulation bedingt sein mag.

Eine exacte Prüfung der Reflexerregbarkeit unter dem Einfluss des Veratrins ist unseres Wissens bisher überhaupt noch nicht versucht worden.

C. Froschherzversuche.

Nach Boehm bringt das Veratrin am Froschherz nicht sowohl einfache Verlangsamung hervor, als vielmehr ein plötzliches Sinken der Ventrikelpulsationen auf die Hälfte. Dasselbe ist begleitet von dem

Digitized by Google

als Herzperistaltik bekannten Contractionsmodus. Ferner hat Boehm die Herzzuckung registrirt und eine Verlängerung derselben, ähnlich wie beim Willkürmuskel, gefunden; er hat schliesslich die Functionsaufhebung der nervösen Hemmungsapparate im Herzen durch das Veratrin festgestellt.

Vergiftet man einen Frosch nach Blosslegung des Herzens mit 2—3 mg krystallisirtem Veratrin, so beobachtet man in den ersten Minuten nur eine geringe Abnahme der Pulsfrequenz, die Ventrikelsystole ist dabei sehr kräftig und dem Anschein nach bereits etwas verlängert. Nach 6—10 Minuten fängt die Herzspitze an, in der Contraction etwas zurückzubleiben, das nachschleppende Ventrikelstück vergrössert sich mehr und mehr, die Contraction schreitet schliesslich als deutliche Welle von der Basis zur Spitze fort, mitunter so langsam, dass die Systole an der Basis schon wieder von Neuem beginnt, während sie an der Spitze noch gar nicht beendet ist. Man sieht dann einen rothen diastolischen Wulst sich ohne Unterbrechung über den Ventrikel hinwälzen und vermag nur mit Mühe die einzelnen Pulsationen auseinanderzuhalten. Ist es einmal so weit gekommen, so muss man jeden Augenblick auf eine plötzliche Umänderung der Scene gefasst sein. Mit einem Male ist jede Spur von Peristaltik verschwunden, die sehr kräftigen Contractionen erfolgen an allen Stellen des Herzmuskels gleichzeitig und, abgesehen von der immer zunehmenden Verlängerung der Systole, in ganz normaler Weise. Doch überzeugt man sich leicht, dass nunmehr in der Zeiteinheit genau halb so viel Contractionen ausgeführt werden als vorher. Die Vorhöfe haben unterdessen, ganz unbekümmert um das Verhalten des Ventrikels, gleichmässig fortgeschlagen und pulsiren auch jetzt noch in demselben Rythmus, d. h. also gerade doppelt so oft als der Ventrikel. — So kann nun bei kräftigem Organ die Herzaction fast unverändert sehr lange Zeit fortgehen, meist nimmt die Frequenz nach einer gewissen Frist allmählich ab und sinkt schliesslich auf 6—8 Schläge in der Minute, ohne dass man — selbst bei stundenlang fortgesetzter Beobachtung — einen definitiven Stillstand des Herzens zu sehen bekäme. Auch das weitere Verhalten der Vorhöfe ist variabel, sie können bis zum Schluss des Versuches doppelt so schnell schlagen als der Ventrikel, meistens wird ihre Action im Laufe von etwa einer Stunde unregelmässig aussetzend, um schliesslich einen einheitlichen Rythmus mit dem Ventrikel einzuhalten. Sehr auffällig ist ferner die sich regelmässig im Verlaufe der Vergiftung einstellende hochgradige Abnahme der Ventrikelfüllung. Es beruht dieselbe jedenfalls zum Theil auf der ab-

Digitized by Google

normen Dauer der systolischen Periode, welche einmal die zur Füllung bestimmte Frist direct verkürzt und ferner selbst bei eintretender Erweiterung durch einen gewissen Contractionsrückstand dem Eindringen des Blutes ungewöhnlichen Widerstand entgegensetzt. Es macht sich das sehr früh geltend, und zwar neben der Füllungsabnahme des Ventrikels noch durch die sehr starke Vorwölbung des venösen Vorhofes, welcher sich zuweilen nur ganz unvollständig seines angestauten Inhalts zu entledigen vermag. Schliesslich nimmt auch die Füllung des Vorhofes in hohem Maasse ab, das ganze Herz empfängt nur noch minimale Blutmengen. Es ist immerhin daran zu denken, dass es sich hier um eine vasomotorische Erscheinung handeln könnte, etwa um eine universelle Lähmung der Gefässwände, wie sie einen hervorstechenden Zug der Säugethiervergiftung bildet und wie sie nothwendigerweise zur Anhäufung der gesammten Blutmasse in den Körpergefässen führen müsste.

Was die Dosirung bei Herzversuchen betrifft, so bezeichnen wir 2 mg als das Minimum, welches noch einen charakteristischen Versuch mit Peristaltik und Halbirung zu liefern im Stande ist. Stärkere Dosen haben dann höchstens auf Schnelligkeit des Ablaufs und definitive Schlagfolge einen deutlichen Einfluss. Dosen unter 2 mg machen gewöhnlich im Laufe von 1—1½ Stunden eine allmählich wachsende, mehr oder minder erhebliche Verlangsamung, zugleich Abnahme der Ventrikelfüllung und anscheinend auch Verlängerung der Systole. Doch kann u. A. nach Dosen von ½—1 mg überhaupt lange Zeit jede nennenswerthe Veränderung der Herzaction fehlen.

Atropin ist in allen Stadien der Veratrinvergiftung des Herzens wirkungslos.

Anmerkung. Wir tragen noch folgende Einzelheiten von geringerer Bedeutung nach:

1. Die der Halbirung vorangehende Periode kann sehr verschieden lang sein, gewöhnlich währt sie 8—15 Minuten, zuweilen ½—1 Stunde (offenbar nur von den Resorptionsbedingungen abhängig). Währenddes kann schon beträchtliche allmähliche Frequenzabnahme eintreten, ohne dass dies die absolute Regel wäre.

2. Auch die Periode der peristaltischen Contractionen variirt. Ihre Dauer steht meist in umgekehrter Proportion zur Intensität der Peristaltik. — Die Contractionswelle läuft gewöhnlich longitudinal von der Basis zur Spitze, sie kann auch transversal von rechts nach links verlaufen, und beide Formen können miteinander wechseln.

3. Unregelmässigkeiten verschiedener Art kommen in der Periode nach der Halbirung vor. Wir heben hervor die gelegentlich zu beobachtende Verdoppelung der Ventrikelfrequenz, also den Rückfall in den

Digitized by Google

alten, schnellen Rythmus. Meist ist derselbe von erneuter Peristaltik begleitet; nach wenigen Minuten pflegt eine zweite Halbirung wieder die langsamen Schläge herbeizuführen. — Ausserdem kommt einfaches Aussetzen der Pulse vor, welches den Uebergang bildet zu dem eigentlichen Stillstand des Ventrikels. Es handelt sich hier nicht um systolische Stillstände (vgl. Boehm, Herzgifte; solche haben wir überhaupt nicht gesehen), sondern viel eher um diastolische. Während der Vorhof ungestört weiterpulsirt, hört der Ventrikel für eine gewisse Zeit — 20, 30, ja 60 und mehr Secunden — auf, sich zu contrahiren; zuerst nur unvollständig erweitert, dehnt er sich mit jedem neuen interimistischen Vorhofspulse sichtlich mehr aus und füllt sich schliesslich in sehr ausgiebiger Weise. Solche Stillstände treten zuweilen gehäuft, etwa 20—30 Minuten nach der Halbirung auf, um nach Ablauf von 5—10 Minuten wieder zu verschwinden, resp. erst später sich von Neuem einzustellen; sie bedeuten offenbar immer eine stark vorgeschrittene Erschöpfung der Ventrikelerregbarkeit.

D. Versuche am Williams'schen Froschherzapparat.

Mit Hülfe des Williams'schen Froschherzapparates haben wir eine Reihe recht prägnanter Curven zur Illustration unserer Beobachtungen am lebenden Thier gewonnen, ohne jedoch das Thatsachenmaterial oder das Verständniss desselben auf diesem Wege wesentlich erweitern zu können.[1])

Die Reihenfolge der Erscheinungen ist am Williams'schen Apparat ganz dieselbe, wie sie im Obigen dargestellt wurde. Nach 3—4 Minuten tritt plötzlich Halbirung auf, vorbereitet durch eine Anzahl peristaltischer Contractionen. Nach der Halbirung nimmt die Frequenz mehr und mehr ab, doch kann auch das isolirte Herz am Apparat noch stundenlang in langsamen, meist etwas unregelmässigen Pulsen fortarbeiten. Durch starke Dosen kann man allerdings die schliessliche Frequenz ganz ausserordentlich verlangsamen.

Die Curven lehren nun ausserdem Folgendes: Der Druck beginnt sofort bei der Einwirkung des Veratrins auf das Herz zu sinken; er sinkt continuirlich bis zum Eintritt der Halbirung und erreicht unmittelbar vorher beinahe den Nullpunkt; die einzelnen Pulse sind währenddes allmählich kleiner, schliesslich minimal geworden, ihre Frequenz hat sich meist gar nicht verändert, seltener um einige

1) Wir benutzten die neueste Façon des Williams'schen Apparates mit gegabeltem Zuflussrohr und 2 Reservoirs. Das Gift mischten wir zunächst mit 5 bis 10 ccm Blut (Kaninchen- oder Kalbsblut) und liessen es dann zumeist von einem zweiten Reservoir aus zum Herzen treten. Die bei dem Reservoirwechsel nicht wohl zu vermeidenden kleinen Druckänderungen im Apparate wurden wohl berücksichtigt, resp. auf ein Minimum zu reduciren gesucht.

Digitized by Google

Schläge abgenommen.[1]) Die eintretende Halbirung markirt sich auf der Curve durch mächtige, die Norm zumeist an Höhe übertreffende Pulserhebungen, von denen allerdings die ersten bedeutend grösser als die weiterfolgenden zu sein pflegen. Als Einleitung zur Halbirung des Pulsrythmus treten zuweilen auch einige unregelmässig geordnete Schläge auf, Gruppen von 3—4 bildend, welche ihrer Höhe nach eine absteigende Stufenreihe darzustellen pflegen.

Etwas Allgemeingültiges über den weiteren Verlauf der Versuche lässt sich schwer angeben, es spielt hier gar zu sehr die individuelle Beschaffenheit des Froschherzens hinein. Gute Herzen können lange Zeit, selbst bei intensiver Vergiftung sehr kräftige, die Norm überschreitende Pulse liefern, wenngleich eine gewisse Senkung in der ersten Zeit nach der Halbirung fast immer eintritt (eine Senkung, die u. A. später bei neuen Fortschritten der Verlangsamung zum Theil wieder rückgängig gemacht werden kann). Andere Herzen liefern eine weniger hohe Curve, arbeiten aber ebenfalls lange Zeit in ziemlich ansehnlichen Excursionen fort. Nur ausgesprochen schlechte Herzen erlahmen rasch, auch schon bei mässig starker Vergiftung.

Was die mechanische Leistung des Herzens am Apparat anbelangt, so bieten sich zwei Möglichkeiten zur Messung derselben: einmal in der Berechnung des Mitteldruckes aus der Curve, und zweitens in der Bestimmung der Tropfenzahl, welche in der Zeiteinheit bei gleichbleibenden Widerständen durch das Abflussrohr getrieben wird. Wir möchten jedoch auf keine dieser Methoden einen allzu grossen Werth legen, da wir den von der Theorie geforderten absoluten Parallelismus zwischen beiden Grössen — dem Mitteldruck und der Abflussmenge — bei unseren Versuchen durchaus nicht immer vorfanden.

Der Mitteldruck zeigt bei guten Herzen in der ersten Zeit nach der Halbirung eine gewisse Steigerung gegen die Norm, welche nur ausnahmsweise beträchtlich ist, fast immer im weiteren Verlauf schwindet und oftmals überhaupt vermisst wird. Die Tropfenzahl erwies sich — worauf speciell geachtet wurde[2]) — mit Eintritt der Halbirung bedeutend gegen die Norm gesteigert und hielt sich lange Zeit an-

1) Diese primäre Drucksenkung ist wohl nur die Folge der gleichzeitig bestehenden Peristaltik; sie beweist, dass der mechanische Effect peristaltischer Contractionen beinahe gleich Null werden kann.

2) Wir haben mit krystallisirtem Veratrin nur einen derartigen Versuch gemacht, ganz die gleichen Resultate aber von einem demnächst zu besprechenden Alkaloid aus Veratrum album erhalten, welches recht wohl mit herbeigezogen werden darf, da es — höchstens mit Ausnahme der Dosis — ganz die gleiche Wirkung auf das Froschherz zu besitzen scheint, als das Veratrin selbst.

Digitized by Google

nähernd auf gleicher Höhe. Ziehen wir das Mittel aus diesen Beobachtungen beiderlei Art, so dürfte in der ersten Zeit nach der Halbirung die Leistung des Herzens am Apparat thatsächlich erhöht sein und auch im weiteren Verlauf jedenfalls nicht allzu tief unter den Anfangswerth vor der Vergiftung herabsinken.

Ob es sich hierbei um zeitweise directe Erhöhung der Leistungsfähigkeit des Herzmuskels durch das Veratrin handelt und nicht vielmehr um bessere Ausnutzung seiner Kräfte infolge des langsamen Rythmus und der damit verbundenen langsamen Füllung, das dürfte sich am Froschherzapparat überhaupt nicht zum Austrag bringen lassen.[1])

Wir überzeugten uns am Williams'schen Apparat mehrfach davon, dass durch Ausspülen des Herzens mit frischem, unvergiftetem Blut eine deutliche Restauration zu erzielen ist. Die Pulse werden schneller und zugleich niederiger, wenn vorher eine Steigerung bestanden hatte; umgekehrt hebt sich der Druck etwas nach vorhergehender, unter dem Einfluss der Vergiftung erfolgter Senkung.

Es bleibt nun noch, auf die Form der Herzcontraction kurz einzugehen. Bei einigen Versuchen, die nach der älteren Anordnung von Coats angestellt wurden, ergab sich unter der Veratrinwirkung eine deutliche Verlängerung der Contraction; dieselbe entwickelt sich ganz allmählich, und ihre ersten Spuren — eine dachartige Abflachung der Curvengipfel — sind schon vor Eintritt der Halbirung unverkennbar. Merkwürdigerweise wurde weder vom amorphen noch vom krystallisirten Präparate eine Contraction von längerer Dauer, als 3—4 Secunden, erhalten, während doch Boehm seiner Zeit solche von 20—30 Secunden Dauer aufzuzeichnen vermochte.

Wenn wir schliesslich den Versuch machen, die wesentlichen Eigenthümlichkeiten des Veratrinherzens etwas übersichtlicher zu ordnen, so werden wir sicherlich die directe Muskelwirkung in den Vordergrund zu stellen haben. Der Ventrikel hat eine Modification seiner Contractilität erlitten, gleich wie alle anderen quergestreiften Muskeln. Eine Herabsetzung seiner Leistungsfähigkeit ist jedenfalls nur in secundärer Reihe vorhanden, von einer Steigerung könnte eher die Rede sein, obschon auch hier es sich möglicherweise nur um

1) Der entschiedene Einfluss des Pulsrythmus auf die Höhe der einzelnen Pulse zeigt sich, abgesehen von der Halbirung, auch sonst: die Excursionen nehmen deutlich zu, wenn der Rythmus eine rapide, neue Verlangsamung erfährt, wie es gelegentlich im späteren Verlauf der Versuche noch vorkommt; ist ferner die Action schliesslich unregelmässig geworden, so überragen einzelne Pulse nach besonders grossen Pausen ihre Umgebung stets um ein Beträchtliches.

Digitized by Google

den mechanischen Nutzeffect, nicht um die Herzkraft selbst handelt. Von den übrigen Erscheinungen gehören die beiden auffälligsten — Halbirung und Peristaltik — eng zusammen; letztere ist nur ein Vorbote der ersteren, ein Anzeichen, dass sich das Herz sozusagen im Conflict mit seinem augenblicklichen Rythmus befindet. Die Halbirung selbst dürfte als eine ausschliessliche Consequenz der Muskelwirkung des Veratrins auf das Herz zu verstehen sein. Es klingt a priori gar zu unwahrscheinlich, dass die localen automatischen Nervencentra, von denen die Physiologie annimmt, dass sie normalerweise den Herzrythmus bestimmen, plötzlich ihre Arbeit genau auf die Hälfte restringiren sollten, um so mehr, als ja der Vorhof, dessen glatte Musculatur ausserhalb der Wirkungssphäre des Veratrin steht, unbehindert im alten Tempo fortarbeitet. Wenn also die nervösen Impulse unverändert ausgegeben werden[1]), so muss eben der Muskel ausser Stand gesetzt sein, ihnen gleichmässig zu folgen, er muss nach jeder Einzelcontraction — und diese selbst ist ja eben eine ganz abnorme — in einen Zustand der Unempfänglichkeit für den normalen Reiz gerathen, welcher über das Intervall zwischen zwei Herzimpulsen hinausdauert. Obschon dieser Zustand sich allmählich aus den sonstigen Veränderungen des Herzmuskels entwickelt, ist es klar, dass das zu einer plötzlichen Frequenzherabsetzung auf die Hälfte führen muss. Hierdurch allein würde ja die Peristaltik noch nicht erklärt, vielmehr wäre man versucht, aus ihrem Vorhandensein weiter auf eine Ungleichheit im Verhalten der verschiedenen Ventrikelabschnitte zu schliessen, derart, dass etwa die Ventrikelspitze früher, die Basis später ihrer Fähigkeit, dem herrschenden Herzrythmus zu folgen, verlustig gingen. Sind solche Unterschiede — wie zu erwarten — nur gering, so werden sie erst bei einer gewissen Annäherung an den Moment des vollständigen Umschlages zur Geltung kommen und werden sofort wieder unsichtbar werden, sobald dieser Umschlag thatsächlich eingetreten ist. Gerade so ist es ja mit der Peristaltik wirklich bestellt.

---

1) Das vollständige Unbetheiligtsein des nervösen automatischen Herzapparates bei Veratrinvergiftung wird sich nicht stricte aufrecht erhalten lassen, da ja sowohl vor als nach der Halbirung eine allmähliche Frequenzabnahme fast constant zu beobachten war. Hier mögen sich Muskel- und Nervenwirkung combiniren, worauf ja schon die schliessliche Verlangsamung und Irregularität der Vorhofspulse hinweist. Uebrigens genügen ja schon die blossen äusseren Versuchsbedingungen, um bei schwachen Herzen eine allmähliche Verlangsamung der Pulse herbeizuführen.

Digitized by Google

2. *Warmblüterversuche.*

Warmblüterversuche wurden fast ausschliesslich am Kaninchen angestellt. Die Zahl derartiger Versuche ist relativ beträchtlich, und vermögen wir daher die für Kaninchen tödtliche Dosis des Giftes mit ziemlicher Genauigkeit zu bestimmen. Alle Thiere, welche mehr als 2,5 mg pro Kilo krystallisirtes Veratrin erhielten, gingen zu Grunde, während bei einer Dosis unter 2,5 mg kein Todesfall vorkam. Wir geben hier die vollständige Tabelle der Versuche nach der Dosis geordnet und mit kurzer Charakteristik des Grades, resp. der Dauer der Vergiftung.

TABELLE I.

Dosen. Ausgang. Dauer der Vergiftung.

Nach der Dosis geordnet, bilden die Versuche an Kaninchen folgende Reihe:

0,4 mg kryst. Veratrin pro Kilo . . .	überlebt	(nur Unruhe, Kauen).
0,95 " " " " . . .	"	(Salivat., Athmungstörungen).
0,8 + 1,2 mg kryst. Ver. " " . . .	"	(ausserdem noch Ataxie).
1,3 mg amorph. Veratrin " " . . .	"	(heftige Ataxie, wenig Parese).
1,4 " kryst. " " " . . .	"	(nach circa 4 Stunden normal).
1,9 " " " " " . . .	"	(nach 5 Stunden noch motorisch Anomalien).
2,5 " " " " " . . .	"	(am nächsten Tage normal).
2,7 " " " " " . . .	gestorben nach 35 Min.	(relativ kl. Thier).
2,9 " " " " " . . .	" 111 "	
3,3 " " " " " . . .	" 66 "	(relativ kl. Thier).
3,8 " " " " " . . .	" 13 "	
4,2 " " " " " . . .	" 60 "	
4,5 = 1,8 + 2,7) mg kryst. Ver. p. Kilo .	"	
6,5 (= 3,2 + 3,2) mg " " " " .	" 10 "	nach der 2. Dosis.

(1 Stunde Zwischenraum zwischen den beiden Dosen.)

Wir lassen hier gleich eine zweite kurze Tabelle folgen, betreffend einige Versuche, bei denen die Kaninchen ausser Veratrin noch eine starke Atropindosis erhielten. Herr Prof. Boehm kam aus theoretischen Gründen auf diese Combination, und in der That scheint es, als ob das Atropin den tödtlichen Ausgang starker Veratrindosen hinausschiebe oder ganz verhindere. Drei Versuche sprechen für dies Verhältniss, während zwei andere mit allerdings ausserordentlich vehementen Gaben einen deutlichen Einfluss des Atropins nicht erkennen liessen.

TABELLE II.

Allgemeines Vergiftungsbild.

1,9 mg kryst. Ver. pro Kilo . .	überlebt (nach 3 Stunden noch Parese u. Krämpfe).
3,2 " " " " . .	gestorben nach wenigstens 8 Stunden (Abkühlung) (kleines Thier).
3,2 " " " " . .	überlebt (einen Tag über schwere Parese, am nächsten Morgen normal).

Digitized by Google

5,0 mg kryst. Ver. pro Kilo . . überlebt (einen Tag über schwere Parese, am nächsten Morgen normal).
5,0 " " " " " . . gestorben nach 34 Minuten.
8,0 " " " " " . . überlebt nach 40 Minuten.

Wir führen zunächst das vollständige Bild der Intoxication im Zusammenhange vor, wie es einer Dose von 2—3 mg pro Kilo entspricht.

Ganz kurze Zeit, seltener erst 1—2 Minuten nach der subcutanen Injection bemächtigt sich des Thieres eine heftige Unruhe; es beginnt zunächst ängstlich zu schnuppern, rennt dann wild umher, schreit plötzlich auf, kurz, giebt alle Zeichen lebhaften Schmerzes oder einer sonstigen abnorm beunruhigenden Empfindung von sich. Diese — wohl von sensiblen Reizen nach der Injection abhängige — Erregung (welche in ihren höchsten Graden durch reflectorische Hemmung auch eine chocartige Anwandlung von Parese auslösen kann) schwindet gewöhnlich sehr schnell; nach 1—2 Minuten kauert sich das Thier etwas eingeschüchtert zusammen und bleibt zunächst ruhig, während sehr bald die eigentlichen Resorptionserscheinungen eine nach der anderen zur Entwicklung kommen. Als erste derselben ist continuirliches Kauen und Lecken zu bezeichnen, das 3—6 Minuten nach der Injection beginnt und gewöhnlich ohne Unterlass anhält, bis es durch späteren Trismus unmöglich gemacht wird. Das Kauen ist der Vorläufer, resp. das erste Anzeichen einer Hypersecretion des Speichels, welche nach 8—10 Minuten zu deutlicher 1—2 Stunden währender Salivation führt; ganz fehlt dieselbe wohl nie, bildet aber nicht immer ein frühes und gleich auffälliges Symptom. Nicht zu übersehende Veränderungen gehen des Weiteren schon sehr zeitig im Gebiete der Respiration vor sich, bestehend in Verlangsamung und Irregularität, welch letztere durch höchst charakteristisches Aussetzen der Athmung für eine Reihe von Secunden — bei vollkommener Ruhestellung des Thorax — bedingt wird. Da der nächstfolgende Impuls nach solcher Pause ein inspiratorischer zu sein pflegt, hat man ein Recht, im Allgemeinen von exspiratorischen Athmungsstillständen zu sprechen. Dieselben — zunächst kurz, dann länger — machen sich schon nach 8—10 Minuten und noch früher bemerkbar. Die Athmung wird zugleich sehr langsam und bleibt es über den grössten Theil der Vergiftungsperiode.

Ausserdem haben wir in dieser Einleitungsepoche der Giftwirkung mehrmals ein auffallendes Schütteln der Ohren und des Kopfes bemerkt, als ob das Thier einen lästigen Reiz von sich abwerfen wollte, ferner zu wiederholten Malen Schluckbewegungen, 2 mal auch unzweideutige, wenngleich resultatlose Würganstrengungen. Auch

Digitized by Google

Zähneknirschen kann sich sehr früh einstellen, obschon es als Krampfsymptom eigentlich in den zweiten Theil der Vergiftung gehört.

Den weiteren Verlauf beherrschen nun schwere Erscheinungen von Seiten der Motilität: man könnte ein vorangehendes ataktisches und ein folgendes paretisch-convulsivisches Stadium unterscheiden, muss sich aber bewusst bleiben, dass beide, wo sie überhaupt deutlich ausgeprägt sind, ganz allmählich in einander übergehen, und dass die ataktische Periode zuweilen auf wenige Minuten und in kurze, paroxysmatische Aeusserungen zusammengedrängt sein kann. Gewöhnlich findet man 10—20 Minuten nach der Vergiftung die Coordinationsstörung ausgesprochen; sie beruht aller Wahrscheinlichkeit nach, ganz wie beim Frosch, auf der directen Muskelwirkung des Veratrins, welche durch Rossbach für den Warmblüter nachgewiesen, von uns allerdings nur indirect aus den beobachteten Motilitätsstörungen erschlossen wurde.

Besonders beim Hund kommt es zu exquisiten spastisch-ataktischen Bewegungen, beim phlegmatischen Kaninchen hat man nur eine gewisse Unbeholfenheit, unzweckmässige Gewaltsamkeit aller motorischen Aeusserungen, welche in ihren höheren Graden vor Allem die Bewahrung des Gleichgewichts bei jeder lebhaften Locomotion sehr zu beeinträchtigen scheint. Im Gefühl dieses Zustandes hält sich das Thier zunächst ängstlich in Ruhe, bald aber bemächtigt sich seiner eine gewisse krampfhafte Aufregung, es will fortspringen, kommt dabei in Gefahr umzustürzen, macht ataktische Correctionsversuche, welche das Gleichgewicht nur desto mehr gefährden, taumelt so in schleudernden Bewegungen eine Zeit lang umher, bis es in irgend einer geschützten Stellung seine Ruhelage wiederfindet. Mit Eintritt einer erheblichen motorischen Schwäche, welche eine selbständige Locomotion verhindert, verlieren sich diese ataktischen Erscheinungen, resp. machen anderen von mehr convulsivischem Charakter Platz. Die Dauer dieser vorwiegend ataktischen Periode ist im Allgemeinen nur kurz (10—15 Minuten), besonders bei vehementer Vergiftung; hier beobachtet man zuweilen eigentlich nur 1—2 sehr stürmische Auftritte von Minutendauer, derart, dass das bisher ängstlich dasitzende Thier mit einem Male krampfhaft auffährt, sich überschlägt, von heftigen Schleuderbewegungen hin- und hergeworfen wird und endlich schwer erschöpft liegen bleibt. Solche Anfälle erzeugen den Eindruck, als ob sich eine bislang unterdrückte centrale Krampferregung explosionsartig Luft macht; nach 1—2 Wiederholungen dieser Scene pflegt jedoch das Thier schon stark paretisch zu sein und es wird etwas Aehnliches dann nicht weiter beobachtet.

Digitized by Google

Gewöhnlich entwickelt sich, wie gesagt, die Parese Schritt für Schritt in relativ langer Zeit. Das Thier sinkt erst auf den Bauch mit platt von sich gestreckten Extremitäten, dann sieht man den Kopf schlaff herabhängen, endlich liegt der ganze Körper auf der Seite und vermag sich trotz gelegentlicher Anstrengungen nicht wieder zu erheben. Es vergeht jedoch $^1/_2$—1 Stunde und mehr, ehe es so weit gekommen ist. Während dieser Frist fesseln die Aufmerksamkeit ausgebreitete, lebhafte Krampferscheinungen. Beisskrämpfe, Zähneknirschen bestand gewöhnlich schon in der ataktischen Periode; der Trismus hält mit Remissionen an bis kurz vor Eintritt des Todes, resp. bis weit in die Reconvalescenz hinein. Dazu gesellen sich nun ferner unregelmässig zuckende Bewegungen aller vier Extremitäten, meist periodisch zu- und abnehmend, zeitweise zu grosser Heftigkeit anschwellend.

Der Charakter dieser Bewegungen ist nicht leicht zu fixiren, es wechseln ruckweise Stösse, kurze tonische Streckungen, coordinirte, scheinbar dem Laufmechanismus entnommene Bewegungsacte. Gerade wegen ihrer Unregelmässigkeit behalten diese motorischen Impulse einen gewissen willkürlichen, wenn auch unmotivirten Charakter; v. Praag, der diese Erscheinungen wohl zuerst schärfer beobachtet hat, vergleicht sie mit choreatischen Bewegungen, er spricht auch von einem „Tänzeln" der Thiere, wobei er wahrscheinlich noch halb und halb die ataktische Periode im Auge hat.

Es ist eben ein ruheloses Herumarbeiten der Glieder, das man am ehesten noch auf irgend einen bewussten Trieb, etwa auf das Bestreben, die verloren gehende aufrechte Haltung wiederzugewinnen, zurückführen möchte, zumal wenn man sich vorstellt, dass die veränderte Muskelcontractilität den vielleicht an sich weniger energischen Intentionen des Thieres einen unabsichtlich heftigen Anstrich verleiht. Doch sind wir von dieser Deutung schliesslich abgekommen, einmal, weil andere Gifte sehr wohl eine allmählich sich steigernde Parese mit schliesslichem Unvermögen, sich aufrecht zu erhalten, erzeugen, ohne dass man zu irgend einer Zeit auch nur die Andeutung einer ähnlichen Unruhe gewahr wurde, und zweitens weil wir bei einem nachträglichen Versuch am Hunde die Muskelkrämpfe — besonders heftigen Trismus — erst ganz zum Schluss bei bereits erlöschendem Bewusstsein, abnehmenden Reflexen auftreten sahen (ebenso gelegentlich unserer kymographischen Versuche auch am Kaninchen, welches bei künstlicher Respiration trotz grosser, direct dem Blute einverleibter Veratrindosen am Leben erhalten wurde). Demgemäss ziehen wir es vor, dem Veratrin eine direct krampferregende, voraussichtlich central angreifende Wirkung zuzusprechen.

Digitized by Google

Ausser den bisher erwähnten Krämpfen der Extremitäten bestehen nun noch heftige, anhaltende Zuckungen der Gesichtsmusculatur, und auch das ganze Rumpfgebiet betheiligt sich, so dass während einer solchen Excitationsperiode der sonst gut controlirbare Athemtypus fast ganz durch die selbständigen Muskelkrämpfe der Brust- und Bauchwände verdeckt und entstellt wird.

Alle diese Krampferscheinungen treten, wie bereits angedeutet, meist periodisch auf, in Verbindung mit der wachsenden Parese beherrscht die an- und abschwellende Excitation für längere Zeit das Vergiftungsbild: es kann ½, ja 1—2 Stunden in ähnlicher Weise fortgehen. Ein Nachlass tritt gewöhnlich ein, wenn die Parese Ueberhand gewinnt und das Thier ganz und gar auf die Seite fällt. Doch kann man auch jetzt noch Zähneknirschen und leichte Zuckungen der Extremitäten von Zeit zu Zeit beobachten u. A. bis kurz vor Eintritt des Todes. Andererseits bei nicht letalem Ausgang, besonders bei Thieren, welche trotz grosser Dosen bei gleichzeitiger Atropininjection am Leben blieben, dehnt sich die vorbesprochene Periode ausserordentlich lang, zuweilen über Stunden aus; die Excitationen werden allmählich durch immer grössere Pausen geschieden; wenn sie endlich ganz ruhen, so bleibt eine schwere Erschöpfung noch stundenlang zurück, am nächsten Tage jedoch findet man das Thier in normaler Position, ohne erheblichen Beweglichkeitsdefect.[1])

Ausschlaggebend für den Ablauf der Vergiftung ist das Verhalten der Athmung. Wir haben dieselbe sehr frühzeitig langsam und von Stillständen unterbrochen werden sehen. Langsam und unregelmässig, aber nur sehr wenig dyspnoisch bleibt die Athmung zunächst während des Beginns der Muskelerscheinungen; auch später kann man nicht ohne Weiteres von Dyspnoe sprechen. Athemnoth macht sich allerdings häufig bemerklich, aber nur während der heftigen Excitationsperioden, wobei das geschwächte Thier unter fortwährenden, allgemeinen Zuckungen eine relativ enorme mechanische Anstrengung zu ertragen hat; in den Remissionen dieser Anfälle sieht man jedoch die Athemnoth sehr bald verschwinden, die Respiration wird jetzt ziemlich regelmässig, ruhig, wenn schon die Inspiration etwas mühsam und gedehnt erscheint, wie es wohl auch sonst bei stark erschöpften Thieren zu beobachten ist. — Wenn nun die Lähmung ihren Höhepunkt erreicht, das Thier zur Seite fällt, so pflegt sich die Athmung in ihren Excursionen mehr oder minder zu verflachen und es

1) In einem Falle bestand die Lähmung 24 Stunden lang, in der zweiten Nacht erfolgte der Tod.

Digitized by Google

beginnt eine für den Ausgang kritische Periode. Bleibt das Thier am Leben, so wird die Respiration zwar etwas flacher, bleibt aber sufficient und geht in gleichmässig langsamer Weise ohne erhebliche Dyspnoe 1—2 Stunden lang fort, bis sie allmählich schneller wird und dem normalen Typus sich nähert. Im entgegengesetzten Falle nehmen die Athemexcursionen entweder nach und nach ab, bis sie schliesslich kaum noch sichtbar sind und die Asphyxie ganz unmerklich eingeleitet worden ist, oder aber die Respiration, welche bisher noch in erträglichem Umfange bestanden hatte, verschlechtert sich rapide, hört mit einem Male ganz auf, so dass unter heftigen Streckkrämpfen der Tod eintritt. Der Zeitpunkt, in welchem der Tod erfolgt, variirt, wie die obige Tabelle zeigt, beträchtlich, immerhin in ersichtlicher Abhängigkeit von der Dosis. Uebermässig starke Intoxication führt in 1/4 Stunde und noch schneller unter stürmischen Krampferscheinungen zur Asphyxie, andererseits erfolgte einmal, als offenbar die untere Grenze der tödtlichen Dosis sehr genau getroffen wurde (2,6 mg pro Kilo), das Ende erst nach circa 30 Stunden. Neben Alledem verläuft eine ausserordentlich schwere Circulationsstörung, auf welche wir noch ausführlich zurückkommen.

Als negatives Symptom sei noch kurz das Intactbleiben der Sensibilität und des Bewusstseins hervorgehoben. Fast alle Experimentatoren stimmen in diesem Punkte überein.[1]) Beide Functionen leiden erst ganz zuletzt unter dem Einfluss der Asphyxie oder der hochgradigen Circulationsstörung. Des Weiteren wäre noch der Körpertemperatur zu gedenken. Dieselbe zeigt kein einheitliches Verhalten; wenn auch bei grösseren Dosen eine mehr oder minder erhebliche Temperaturabnahme (das Maximum unserer Beobachtung betrug 3,7° in 4 Stunden) die Regel ist, so kommt doch ab und zu noch eine Steigerung im Verlaufe der Veratrinvergiftung vor. Offenbar bekämpfen sich hier zwei Factoren, ein herabsetzender, welcher wahrscheinlich in der allgemeinen Gefässerweiterung gegeben ist, und ein erhöhender, der wohl durch die anhaltende motorische Krampferregung und die damit verbundene Wärmeproduction geliefert wird. Es scheint, dass

1) In den bekannt gewordenen Veratrinvergiftungen des Menschen werden vielfach Parästhesien, Taubheits-, Kältegefühle, erwähnt. Offenbar haben sich dadurch einige Autoren — vornehmlich v. Praag — veranlasst gesehen, eine Verminderung der peripheren Sensibilität durch das Veratrin zu statuiren. Es liegt jedoch für diese Annahme von Seiten des Thierexperimentes gar kein Grund vor und ebensowenig vorläufig seitens der Erfahrungen am Menschen. Denn in jenen älteren Fällen ist von objectiver Prüfung der Sensibilität und der Reflexe wohl kaum die Rede gewesen.

Digitized by Google

das Letztere in Fällen sehr lebhafter Unruhe, wenigstens für gewisse Zeit, das Uebergewicht erhalten kann. Von untergeordneten Symptomen sei erwähnt, dass die Ohren des Kaninchen im Laufe der Giftwirkung stets sehr heiss und roth werden, dass gelegentlich (keineswegs immer) im Anschluss an die Vergiftung Durchfall beobachtet wird, dass die Pupillen bis auf ihre asphyktische Erweiterung intra vitam keine Anomalien zeigen, sich aber ganz regelmässig gleich nach dem Tode sehr stark verengern.

Beispiel.

1700 g schweres, sehr lebhaftes Kaninchen.

10 h. 46 m. Injection von 5 mg Veratrin.

10 h. 50 m. Beginnt zu kauen.

10 h. 52 m. In seinem Benehmen munter, macht Männchen.

10 h. 55 m. Athmet langsam.

11 h. Thier sitzt normal, kaut und knirscht; athmet sehr langsam, ein wenig dyspnoisch.

11 h. 4 m. Aus dem Käfig genommen, bewegt es sich kräftig, aber schon ataktisch; athmet entschieden ein wenig dyspnoisch; knirscht mit den Zähnen. Im Ganzen aufgeregtes Benehmen, ab und zu krampfhaftes Schütteln der Ohren.

11 h. 17 m. Thier sitzt ruhig, zeigt starke Ataxie und beginnende Parese. Bewegt sich auf Reizung sehr lebhaft. Athmet langsam, oft mit angestrengter Inspiration. — Puls sehr langsam und ziemlich regelmässig.

11 h. 30 m. Thier liegt jetzt auf dem Bauch, bewegt sich dabei noch kräftig. Athmung langsam, mit langem Exspirium. Knirschen. Geringes Speicheln.

11 h. 40 m. Thier liegt mit ausgestreckten Extremitäten, knirscht und zuckt viel mit den Gliedern und dem Kopfe umher.

11 h. 45 m. Thier liegt auf der Seite, knirscht, zuckt krampfhaft mit dem ganzen Körper. Fortwährende Muskelspannungen in den Extremitäten. Athmung langsam, soweit man zwischen den Krämpfen sieht, genügend.

12 h. Thier liegt auf der Seite, zuckt häufig. Athmung während der Krämpfe stöhnend, etwas dyspnoisch, während der Ruhepausen ziemlich frequent und regelmässig. — Fast fortwährende Beisskrämpfe.

1 h. Thier liegt auf der Seite, zappelt krampfhaft; keine eigentlichen Streckkrämpfe, sondern unregelmässiges Zucken der Glieder, allerdings mit vorwiegender Extension. Dazwischen Ruhepausen, in denen die Athmung regelmässig und schnell ist (circa 90 Respirationen in 1 Minute); Beine in den Pausen jetzt ziemlich schlaff.

1 h. 45 m. Thier sehr stark paretisch. Richtet man es auf, so sinkt der Kopf sofort hernieder. Es zappelt im Ganzen weniger als vorher; besonders wenn man es in halb sitzender Stellung hält, scheint

Digitized by Google

es etwas ruhiger zu bleiben. Athmung ziemlich regelmässig, nicht besonders dyspnoisch.

1 h. 55 m. Thier liegt todt im Käfig; künstliche Respiration erfolglos. Pupillen ganz eng.

Die vorstehende Skizze entspricht, wie gesagt, einer Dosis von 2—3 mg pro Kilo. Dass stärkere Vergiftungen schneller ablaufen, wurde bereits hervorgehoben; schwächere liefern natürlich ein abortives, nur einen Theil der obigen Erscheinungen umfassendes Vergiftungsbild; in der ersten Tabelle sind einige Andeutungen nach dieser Richtung enthalten.

Einige nachträgliche Worte erfordern noch unsere sporadischen Versuche an Hund und Katze; auch diese verliefen im Grossen und Ganzen nach dem obigen, für das Kaninchen gültigen Schema, nur spielen eine weitaus grössere Rolle die Erscheinungen von Seiten des Verdauungsapparates. Darmsymptome fehlten bei der Katze, wogegen es beim Hund schon 10—20 Minuten nach der Injection zu mehrfachen Defäcationen unter heftigem Tenesmus kam. Erbrechen und Würgen standen hier wie dort im Vordergrund: fast ununterbrochen folgten angestrengte Würgbewegungen aufeinander während eines grossen Theiles der Versuchsdauer. Da diese Würgbewegungen selbstverständlich von Athempausen begleitet sind, so glaubten wir anfangs hierin die beim Kaninchen beobachteten, so auffälligen einfachen Athmungsstillstände wiedererkennen zu sollen, so dass die letzteren gewissermaassen nur rudimentär gebliebene Würgbewegungen darstellen würden. Doch ist eine solche Auffassung nicht ohne Weiteres zulässig; denn wenn auch eine gewisse Verwandtschaft zwischen beiden Erscheinungen sicher besteht, so vermochten wir doch beim Hund ganz unzweideutige, lange ex- und inspiratorische einfache Athemstillstände und eigentliche Würgbewegungen ganz scharf auseinanderzuhalten, wenigstens in einer gewissen, etwas vorgeschrittenen Epoche der Vergiftung, als das Würgen schon ein wenig nachzulassen begonnen hatte.

Sehr bemerkenswerth war sowohl bei der Katze als beim Hund die ausserordentlich schwere, in letzterem Falle deutlich anfallsweise kommende Dyspnoe, welche beim Kaninchen überhaupt nicht, oder doch nicht in ähnlicher Weise vorhanden ist. Innerhalb der motorischen Sphäre ist die spastisch-ataktische Störung beim Hund sehr ausgesprochen, eigentliche Krampferscheinungen treten erst in den letzten 20 Minuten vor dem Tode deutlicher hervor (Beisskrämpfe, Zucken der Extremitäten).

Wir gehen nun zu einer gesonderten Analyse erstens der Circulations- und zweitens der Respirationsstörungen über.

Digitized by Google

Circulation.

Der Einfluss des Veratrins auf die Circulation ist ein complicirter und verdient ein specielles, eingehendes Studium. Während sich die älteren Angaben — von Schabel an — auf die leicht zu constatirende Abnahme der Pulsfrequenz beschränken, war v. Bezold der Erste[1]), der seinen Ausführungen eine breitere physiologische Basis zu geben bemüht war, und eben auch der Erste, dem die Wissenschaft die hierzu nöthigen Hülfsmittel in die Hand gab. Seither sind Blutdruckversuche am Säugethier unseres Wissens nur einmal, von einem amerikanischen Toxikologen und von diesem in weit unvollständigerer Form wiederholt worden, so dass jedenfalls v. Bezold diejenige Quelle blieb, aus welcher bisher — von klinischen Beobachtungen abgesehen — alle Angaben über die Circulationsveränderung durch Veratrin geschöpft werden mussten. In der That gebührt ihm das Verdienst, nicht nur eine Aera exacter Untersuchungen in dieser Frage inaugurirt, sondern auch die hauptsächlichsten Thatsachen der Veratrinvergiftung zutreffend erkannt und festgestellt zu haben. In dem Bestreben, sein Problem erschöpfend zu behandeln, hat er seine Versuche mannigfach variirt und schliesslich ein ziemlich complicirtes theoretisches Gebäude errichtet, dessen Umrisse wir zunächst im Folgenden kurz wiederzugeben versuchen.

v. Bezold und Hirt constatiren zunächst beim Kaninchen mit intacten Herznerven einen absoluten Parallelismus zwischen Herzfrequenz und Blutdruck; sie beobachten, dass die Pulsfrequenz (und mit ihr der Druck) bei mittleren Dosen allmählich, bei grossen rapide sinkt, dass sie dagegen bei kleinen Dosen steigt und dann zur Norm zurückkehrt. Wurden vorher die Vagi durchschnitten, so erfolgte stets — auch bei grossen Dosen — zunächst eine Steigerung der Pulsfrequenz; auch der Blutdruck stieg unter Umständen rapide nach Injection von Veratrin in die Blutbahn. Wurde erst Veratrin gegeben und dann die Vagi durchschnitten, so verwandelte sich die bereits eingetretene Herabsetzung der Herzaction und des Druckes in Steigerung. Die Herabsetzung der Pulsfrequenz durch Veratrin beziehen die genannten Autoren in erster Linie auf eine centrale Reizung des Vagus; auf die automatischen Herzcentra selbst wirkt das Veratrin zunächst erregend und beschleunigend (daher die Vermehrung der Pulsfrequenz nach Vagussection), und erst in zweiter Linie verlangsamend. Bei der Herabsetzung des Blutdruckes sind verschiedene

1) Von Kölliker's auf das Froschherz bezüglichen Untersuchungen sehen wir hier ab.

Digitized by Google

Ursachen betheiligt: einmal die langsame Herzaction selbst, ferner eine depressorische Wirkung gewisser Vagusfasern, welche reflectorisch vom Herzen aus erregt werden, und drittens eine erst später zur Geltung kommende Lähmung des vasomotorischen Centrum in der Medulla oblongata. Die zweitgenannte Depressorwirkung des Vagus spielt nach v. Bezold die Hauptrolle bei der primären Senkung des Druckes; das vasomotorische Centrum selbst wird zuerst durch das Veratrin vielmehr lebhaft erregt, woraus sich die rapide Drucksteigerung nach Vagussection erklärt, besonders bei Injection des Veratrins in die periphere Carotis.

Wir kommen auf Einzelheiten dieser Theorie noch zurück; glattweg können wir dieselbe keinesfalls unterschreiben.

Die Versuche, über welche wir im Folgenden berichten, sind an Kaninchen angestellt, nur 2 an Katzen, worauf wir anhangsweise kurz zurückkommen. — Das Veratrin führten wir bald subcutan, bald in die Vena jugularis ein, und zwar wurde die Gesammtdosis nicht auf einmal, sondern meist in 3—5 einzelnen kleinen Dosen in Zwischenräumen von 10—30 Minuten beigebracht, weshalb diese kymographischen Versuche in Bezug auf die Reihenfolge der Vergiftungsstadien nicht ohne Weiteres mit den vorbesprochenen Allgemeinversuchen in Parallele zu setzen sind. Mehrfach wurden die ersten Dosen subcutan, die späteren in die Jugularis gegeben.

Vor Beginn der Versuche wurden stets die Thiere tracheotomirt und alle Utensilien zur künstlichen Athmung in Bereitschaft gehalten; es ist das absolut nothwendig, da wenige Secunden nach einer venösen Injection sich stets heftige Dyspnoe mit Krämpfen und Erstickungsgefahr einstellt, welche sofort durch künstliche Athmung beseitigt werden muss, will man nicht eine von secundären Einflüssen gänzlich entstellte Curve erhalten. Im Allgemeinen wurde die künstliche Respiration nur so lange fortgesetzt, als die selbständige Athmung des Thieres insufficient und erheblich dyspnoisch erschien; bei wachsender Dosis wurde sie schliesslich bleibend nothwendig und ihr Aussetzen führte schnell zum Tode. Eine Anzahl von Versuchen wurde von vornherein unter Curaresirung und mit künstlicher Respiration ausgeführt. Das Aussetzen der letzteren, resp. bei selbständiger Athmung des Thieres der Verschluss der Trachealcanüle auf 30—40 Secunden diente uns in allen Versuchen gelegentlich als naheliegendes Reagens auf die Erregbarkeit des vasomotorischen Centrum; ebenso in einigen Versuchen elektrische Reizung des centralen Ischiadicusendes. Gute Dienste gethan hat ferner ein sehr einfaches Verfahren — nämlich Digitalcompression der Aorta abdominalis dicht unter dem

Digitized by Google

Zwerchfell nach Anlegung eines kurzen Bauchschnittes — bei der Beurtheilung der Frage, ob eine bestehende, dauernde und tiefe Senkung des Blutdrucks vasomotorischen Ursprungs sei, oder vorzugsweise in einer Schwächung der Herzkraft ihren Grund habe. Ersteren Falles wird für die Dauer der Compression der Blutdruck entschieden gesteigert werden, letzteren Falles wird die Herzkraft den grösseren Widerständen gegenüber versagen, die Steigerung wird fehlen oder sehr schnell vorübergehen.

Wir geben nunmehr das rein Thatsächliche, und zwar behandeln wir Blutdruck und Puls zunächst getrennt, wir beginnen mit ersterem, der etwas complicirtere Verhältnisse darbietet.

A. Blutdruck.

Injicirt man einem Kaninchen in Zwischenräumen eine Reihe kleinerer Veratrindosen, so kommt man schliesslich an einen Punkt, woselbst alle Anzeichen einer allgemeinen Lähmung des vasomotorischen Apparates gegeben sind. Der Blutdruck ist auf etwa 40 mm Quecksilber, unter Umständen sogar auf 20—25 mm erniedrigt. Dyspnoe, bis zur Erstickung getrieben, hat nicht den geringsten steigernden Einfluss auf den Druck (vielmehr sinkt derselbe noch etwas infolge dyspnoischer Pulsverlangsamung), ebensowenig Reizung des centralen Ischiadicus. Dagegen bewirkt Compression der Aorta eine sofortige, frappante Erhöhung des Druckes bis annähernd auf das normale Niveau, ja zuweilen darüber hinaus, und diese Erhöhung kann einige Minuten lang ganz gleichmässig erhalten werden, sofern nur der Druck auf der Aorta gleichmässig fortwirkt. Mit dem Nachlass des letzteren sinkt das Manometer sofort auf seinen früheren Stand zurück. Dieser Lähmungszustand ist ein definitiver, wenigstens haben wir ihn 15—20 Minuten lang, bis zum Abbrechen der Versuche, stets unverändert fortbestehen sehen. Es ist dabei die Intoxication des Thieres im Uebrigen schon so schwer, dass nur mittelst künstlicher Respiration das Leben eine Weile erhalten werden kann. — Hat der obige Zustand einige Zeit bereits gedauert, so ist die Erregbarkeit der Nervencentra schon so gesunken, dass überhaupt keine Athmungsbewegungen mehr durch dyspnoische Blutbeschaffenheit ausgelöst werden. Auch Reflexe und Bewusstsein sind nach circa 10 Minuten langem Bestehen dieser äusserst ungünstigen Circulationsverhältnisse begreiflicherweise meist geschwunden.

Die Gesammtdosis, welche nöthig ist, um derartige bleibende, vasomotorische Lähmung zu erzeugen, schwankt für venöse Injectionen zwischen 2,5—3,5 mg pro Kilo, für ausschliesslich subcutane Injec-

Digitized by Google

tionen, worüber wir geringere Erfahrung besitzen, muss sie jedenfalls viel stärker sein und etwa 4—6 mg pro Kilo, unter Umständen wohl noch mehr betragen. Eine gewisse Rolle spielt ohne Frage die individuelle Resistenz, besonders gegen subcutane Injectionen zeigt sich das Gefässsystem mancher Thiere relativ sehr widerstandsfähig.

Diesem einfachen und constanten vasomotorischen Endergebniss steht gegenüber ein ziemlich wechselvoller erster Abschnitt unserer Versuche bei etappenweiser Steigerung der Vergiftung. Wir nehmen an, es werden nur venöse Injectionen, etwa 0,4—0,8 mg pro Kilo, vorgenommen, alle dyspnoischen Erscheinungen seien — etwa durch Curaresirung und künstliche Respiration — eliminirt; abgesehen sei ferner von dem Primäreffect einer jeden venösen Injection, worunter zu verstehen ist eine kurz vorübergehende Verwirrung der Circulation — Auf- und Abschwanken des Druckes unter Herzarythmie, welche sich in 20—40 Secunden zu verlieren pflegt und nur das erste Alarmsymptom der nervösen Apparate bei ihrer plötzlichen Speisung mit relativ concentrirter Giftlösung ist.

Die erste Dosis bringt unter diesen Umständen mit ziemlicher Sicherheit eine bedeutende Erniedrigung des Blutdruckes hervor; unter 9 Fällen haben wir sie nur 2mal vermisst, resp. erst nach einer weiteren Dosis eintreten sehen. Der Druck sinkt — ohne ersichtliche Proportionalität mit der Grösse der Dosis — gewöhnlich bis auf 50—60 mm Quecksilber, einmal sahen wir nach der relativ kleinen Dosis von 0,4 mg pro Kilo bereits eine Senkung von 130—140 mm auf 50 mm. Das Minimum wird meist schon nach 2—3 Secunden, zuweilen aber erst später, nach 5—10 Minuten, erreicht; der Druck kann sich von nun an allmählich wieder etwas heben, doch selten so weit, dass die anfängliche Druckhöhe annähernd wieder erreicht wird. Die Druckerniedrigung dauert gewöhnlich bis zur nächsten Dosis, unter Umständen 30 Minuten und länger an; während dessen hat Aussetzen der künstlichen Athmung, resp. Verschluss der Trachealcanüle noch einen sehr bedeutenden drucksteigernden Effect, es kommt höchstens in den ersten Minuten nach der Injection vor, dass derselbe versagt. 15—20 Minuten nach der ersten werde nun eine zweite Injection gemacht. Oft tritt zunächst der a priori zu erwartende Effect ein, d. h. der Druck wird von Neuem herabgesetzt, resp. bleibt unverändert, falls er vorher schon einigermaassen tief stand. Zuweilen aber ist schon die Injection selbst von einer nicht unerheblich die Norm überschreitenden Drucksteigerung begleitet und auch in den übrigen Fällen stellen sich Drucksteigerungen früher oder später mit ziemlicher Regelmässigkeit ein. In 3 Fällen (unter 14) haben wir

Digitized by Google

sie allerdings vermisst, und es blieb dann der Druck, nachdem er einmal gesunken, bis zum Schluss, resp. bis zum Eintritt vollständiger Gefässlähmung tief; unter diesen 3 Fällen war allerdings einer, bei dem überhaupt nur eine schwache Injection gemacht wurde, und ein zweiter, welcher ganz abnorm schnell tödtlich, wie es schien, infolge pathologischer Herzschwäche, verlief.

Die Steigerungen, welche den Verlauf der zahlreichen anderen Versuche compliciren, kommen so zu sagen in allen möglichen Graden vor; zuweilen haben sie die Gestalt ganz flüchtiger, unmotivirter Erhebungen, etwa wie sie nach einem einmaligen sehr heftigen sensiblen Reiz auftreten können. Solche schnell vorübergehenden Erhebungen können ganz vereinzelt oder auch zu mehreren in einer Curve vorkommen. Häufig aber halten die Drucksteigerungen einige Minuten an; auch diese pflegen plötzlich einzusetzen und erreichen bald rapid, bald etwas langsamer, in 1—2 Minuten, ihren Höhepunkt; der Druck hält sich dann eine gewisse Zeit über oder ungefähr auf dem normalen Niveau. Zuweilen dauert dieser Zustand 10—20 Minuten lang, und erst eine weitere Veratrininjection führt eine Drucksenkung herbei; gewöhnlich tritt die letztere spontan und ganz allmählich ein. Die Drucksteigerungen können einer definitiven Aufhebung des Gefässtonus unmittelbar vorhergehen, sie können sich auch wiederholen, und man begegnet dann in den Curven einer kürzeren oder längeren Periode unmotivirter, jäher Druckschwankungen von sehr beträchtlichem Umfang. Es ist nach Alledem begreiflich, dass der mittlere Abschnitt unserer Curven etwa im Bereich der zweiten und dritten Injection ein sehr wechselvolles, zunächst etwas verwirrendes Ansehen erhält. Dazu kommt, dass die Steigerungen — nicht nur die ganz flüchtigen, sondern auch gerade die nachhaltigen — theils ohne jeden äusseren Anlass eintreten, theils im Anschluss an eine Veratrininjection selbst oder an Vagusdurchschneidung während des Versuches, an Vagusreizung, oder ein kurzes Aussetzen der künstlichen Respiration, kurz und gut im Anschluss an ganz verschiedenartige Momente, welche keineswegs regelmässig eine derartige Folge nach sich ziehen und welche höchstens das Gemeinsame haben, dass sie unter Umständen geeignet sind, direct oder reflectorisch einen vorübergehenden Reiz auf das vasomotorische Centrum auszuüben.

Es lassen sich demnach unsere Beobachtungen dahin zusammenfassen, dass die durchgreifende Wirkung des Veratrins in einer Druckerniedrigung besteht, dass aber bei allmählich fortschreitender Vergiftung in gewissem Stadium eine Disposition zu mehr oder minder anhaltenden Drucksteigerungen sich ausbildet, welche spontan oder

Digitized by Google

bei verschiedenen Anlässen zum Ausbruch kommen können. Diese Disposition scheint in dem ersten Stadium, resp. bei niedrigen Graden der Vergiftung zu fehlen und erlischt andererseits, wenn mit den höheren Graden die universelle Gefässlähmung zu Stande kommt. Von allen hierher gehörenden Drucksteigerungen, die überhaupt beobachtet wurden, erfolgten in der That nur wenige schon nach der ersten, die Mehrzahl nach der zweiten und dritten Injection.

Wir haben hier noch die Versuche mit subcutaner Injection hinzugerechnet. Es verhalten sich diese in allem Wesentlichen übereinstimmend, nur ist die Drucksenkung — sowohl die anfängliche als die definitive — auf subcutanem Wege nicht ganz so sicher und jedenfalls nicht so schnell hervorzurufen. Ausserdem fehlt natürlich hier der oben erwähnte Primäreffect.[1])

B. Puls.

Eine Beschleunigung des Pulses haben wir nie nach Veratrin beobachtet, es sei denn, dass während des Versuches Section der Vagi vorgenommen wurde. Eine Verlangsamung des Pulses ist eine ganz gewöhnliche, aber doch keine absolut constante Erscheinung, wenigstens haben wir sie in 2 Versuchen, bei denen allerdings durch Curaresirung die centrale Vaguswirkung ausgeschlossen war, vollständig vermisst, obschon die vasomotorischen Erscheinungen sehr ausgeprägt waren, so dass uns gerade diese Versuche für die Erkenntniss der Abhängigkeit zwischen Druck und Pulsfrequenz von Werth wurden.

Die Verlangsamung ist nun ebenfalls keine einfache und directe Function der Vergiftungsintensität, vielmehr ist auch hier eine provisorische Wirkung in den ersten Versuchsstadien und eine definitive am Schluss von einander zu trennen. Die letztere ist keineswegs besonders auffällig und steigt nicht in ersichtlicher Weise mit der Gesammtdosis. Sie besteht nur in einer sehr mässigen Verlangsamung, durchschnittlich um etwa 60 Schläge in der Minute, so dass wir am Schluss unserer Versuche niemals weniger als 50, meist 60—70 Schläge in 20 Secunden zählten. Zuweilen schwankt die Frequenz in kleinen Perioden etwas auf- und abwärts. Davon abgesehen ist aber die Herzaction regelmässig, kräftig und durchaus geeignet, eine ungefähr normale Circulation andauernd zu unterhalten, wie am besten aus

1) Gerade nach subcutanen Injectionen haben wir sehr hartnäckige Drucksteigerungen beobachtet, so einmal selbst noch nach einer Gesammtdosis von 6,3 mg pro Kilo. Auch in solchen Fällen führt eine Injection in die Vene meist prompt den Abfall des Druckes und die definitive Gefässlähmung herbei.

Digitized by Google

dem Hochbleiben des Blutdruckes bei Compression der Aorta hervorgeht. Auch nach dem asphyktischen Tode haben wir das Herz des Kaninchen mehrfach (wenngleich nicht immer) auffallend lange Zeit kräftig, frequent und regelmässig fortschlagen sehen. Wir kommen demnach zu dem Schluss, dass die Veratrinvergiftung in solchen Graden, wie sie zur Tödtung des Thieres weitaus hinreichen, noch keineswegs die Herzaction in ernster Weise beeinträchtigt, und dass diese letztere somit ganz unschuldig ist an dem lediglich auf Gefässlähmung beruhenden tiefen Darniederliegen der Circulation.[1])

Dem eben geschilderten Zustand geht nun fast stets eine Periode viel schwererer Pulsanomalie voraus. Gleich nach der ersten Dosis pflegt eine hochgradige Frequenzverminderung einzutreten, nach venöser Injection sofort (einmal auffälligerweise erst 5 Minuten später), nach subcutaner allmählich im Verlauf von 5 — 10 Minuten. Der Grad der Verlangsamung ist bei venöser Injection durchschnittlich bedeutender, als bei subcutaner, es geht gar nicht selten die Frequenz für eine gewisse Zeit auf 20—30 Schläge in 20 Secunden herunter. Dabei zeichnen sich diese langsamen Pulse fast immer durch ihren grossen, zuweilen ganz enormen Umfang aus; die Schlagfolge ist in vielen Fällen, aber keineswegs immer, ganz regelmässig. Die Dauer dieser Periode sehr langsamer Herzaction ist verschieden; länger als 10 Minuten haben wir sie nicht bestehen sehen, meistens nur 3—6 Minuten; sie kann spontan verschwinden, resp. wenigstens sich ermässigen, ohne dass sich der Druck gleichzeitig in entsprechendem Maasse veränderte; es vollzieht sich die Beschleunigung dann ganz allmählich, gewöhnlich unter zeitweise stark hervortretender Arythmie, zuweilen auch wechseln eine Zeit lang schnellere und langsamere Herzaction periodisch miteinander ab. Plötzlich beschleunigt wird die Herzthätigkeit stets, wenn der bisher stark erniedrigte Blutdruck eine jener vorbesprochenen rapiden Steigerungen erfährt. Die Frequenz erreicht unter diesen Umständen sehr schnell die Norm, auf der sie verharrt, so lange der Druck entsprechend hoch bleibt. (Dyspnoische Pulsverlangsamung kann natürlich auch unter solchen Verhältnissen vorkommen.) Ist der Puls schon vor der zweiten Dosis einigermaassen frequent geworden, so kann er sich nach der letzteren von Neuem stark verlangsamen, im weiteren Verlauf jedoch ver-

1) Es gilt dies für kräftige und gesunde Thiere. Solche mit schon geschwächter Herzkraft mögen sich anders verhalten. So sahen wir ein kleines Kaninchen, das bereits nach Curareinjection schwere Pulsanomalien gezeigt hatte, nach einer relativ geringen Veratrindosis plötzlich unter Herzschwäche zu Grunde gehen.

Digitized by Google

schwindet auch diese Verlangsamung entweder allmählich oder schnell im Anschluss an eine Druckerhöhung, und die Herzaction nimmt jenen constanten, mässig frequenten Typus an, welcher bis zum Schlusse des Versuches andauert. Ein periodisches Sinken der Frequenz unter 50 Schläge in 20 Secunden sahen wir in unseren Versuchen 10 mal nach der ersten Dosis, 5 mal nach der zweiten und nur ein einziges Mal noch nach der dritten Dosis.

Die Schlagfolge ist im Allgemeinen während der Vergiftung ziemlich regelmässig, doch kommen, wie schon angedeutet, arythmische Episoden nicht selten, besonders im ersten Theile der Versuche vor.

Ausserdem ist die Arythmie eine ganz constante Begleiterscheinung der venösen Injectionen selbst; es dauert immer 40—60 Secunden, ehe sich die Herzaction von einem solchen Eingriff einigermaassen erholt hat, zumal wenn dyspnoische Zustände zur directen Giftwirkung sich hinzugesellen.

In mehreren Versuchen traten stellenweise Herzstillstände auf, gewöhnlich zu mehreren hinter einander, nach kurzer Zeit verschwindend oder doch nur eine gewisse Arythmie zurücklassend. Eine weit grössere Rolle scheinen Herzstillstände in der Veratrinvergiftung der Katzen zu spielen. Wir sehen bei letzteren — und auch ausnahmsweise beim Kaninchen — Herzstillstände einer plötzlichen, rapiden Blutdrucksteigerung unmittelbar vorhergehen.

Es mag sich hier gleich ein anhangsweiser kurzer Bericht über zwei an Katzen angestellte Veratrinversuche anschliessen. Einer derselben verlief genau nach den für das Kaninchen soeben aufgestellten Thesen. Nach der ersten Dosis erfolgte bedeutende Druckabnahme und mässig starke Pulsverlangsamung, die zweite Dosis brachte eine erhebliche und anhaltende Drucksteigerung über die Norm, die dritte Dosis tiefe Senkung und (allerdings nicht ganz vollständige) Aufhebung der centralen vasomotorischen Erregbarkeit. Der Puls — mit der Drucksteigerung sehr frequent geworden — hielt sich bis zuletzt auf einer mittleren Frequenzstufe. Bemerkenswerth waren lange Herzstillstände nach der zweiten und besonders nach der dritten Injection; am Schluss erschien die Herzaction wieder ziemlich regelmässig.

Ein zweites Thier ging unter ganz colossalen Herzstillständen (bis 28 Secunden lang) schon kurze Zeit nach der ersten, relativ sehr grossen Dosis zu Grunde.

Wir geben als Beispiel den Auszug einer Curve, in deren Verlauf nur zwei grosse subcutane Dosen injicirt wurden. Eine plötz-

Digitized by Google

liche und erst innerhalb mehrerer Minuten verschwindende Druckerhebung erfolgt inmitten des Versuches, nach Vagusreizung und Herzstillstand:

1900 g schweres Kaninchen; nicht curaresirt; der eine Vagus ist durchschnitten und das periphere Ende angeschlungen worden.

	Blutdruck	Pulsfrequenz in 20 Sec.	
10 h 16 m.	133 mm	82	
10 h 19 m.	144,5 =	85	Vagusreizung macht Herzstillstand.

10 h 19 — 20 m. Injection von 5 mg Veratrin. Bald darauf Unruhe des Thieres.

	Blutdruck	Pulsfrequenz in 20 Sec.	
10 h 21 m.	124 mm	62	
10 h 22 m.	125 =	59	
			Der Druck sinkt rapide, unter heftiger Unruhe des Thieres.
10 h 23 m.	78,5 =	59	
10 h 24 m.	56,5 =	46	Pulse ganz regelmässig, ziemlich gross.
10 h 25 m.	45 =	41	Athmung gleichmässig, deutlich dyspnoisch.

10 Secunden lange Vagusreizung bringt Herzstillstand und darauf eine ganz kurze Steigerung des Druckes bis auf 138 mm hervor.

	Blutdruck	Pulsfrequenz in 20 Sec.
10 h 26 m.	76 mm	49
10 h 29 m.	72,5 =	46
10 h 31 m.	79,5 =	56
10 h 32 m.	70,5 =	50

10 h 35 m. Injection von 3 mg Veratrin. Unruhe.

	Blutdruck	Pulsfrequenz in 20 Sec.
10 h 36 m.	85 mm	52

Vagusreizung, Herzstillstand, gleich darauf rapides Steigen des Druckes in 20 Secunden auf 170 mm. Der Puls wird gleichzeitig frequent. Zugleich heftige andauernde Krämpfe.

	Blutdruck	Pulsfrequenz in 20 Sec.	
10 h 37 m.	160 mm	73	
10 h 38 m.	143 =	67	
			Druck sinkt allmählich immer tiefer.
10 h 43 m.	97 =	72	
10 h 44 m.	66,5 =	70	
10 h 45 m.	47 =	64	Suspension der künstlichen Athmung hat keinen Druckeffect. Vagusreizung macht Herzstillstand, ohne Drucksteigerung.
10 h 41 m.	34 =	64	
			Präparation u. Durchschneidung des Nervus ischiadicus.

Digitized by Google

Blutdruck Pulsfrequenz in 20 Sec.
10 h 49 m. 38,5 = 69
10 h 50 m. Ischiadicusreizung fast ganz unwirksam. Vagusreizung macht Herzstillstand.
Cornearefiex bereits träge.
Blutdruck Pulsfrequenz in 20 Sec.
10 h 51 m. 40,5 mm 65
Suspension der künstlichen Athmung; keine selbständigen Respirationen, nach 40 Secunden asphyktische Krämpfe. Druck sinkt dabei bis auf 28,5 mm. Wiederbeginn der künstlichen Athmung.
Blutdruck Pulsfrequenz in 20 Sec.
11 h 5 m. 36,5 mm 58

Compression der Aorta; der Druck geht dabei auf 108 mm und bleibt hoch. Pulsfrequenz 60 — 63. Die Compression wird 4 Minuten lang fortgesetzt. In dem Momente, wo die Aorta frei wird, sinkt der Druck wieder auf 40 mm. Der Versuch wird beendigt. Der Puls ist während des ganzen Versuches — von den Folgen der Vagusreizung abgesehen — vollkommen regelmässig geblieben.

Es knüpfen sich an die mitgetheilten Versuchsergebnisse eine Reihe von theoretischen Ueberlegungen. Die nächstliegenden betreffen das Verhältniss von Pulsfrequenz und Druckhöhe. Wir haben dabei zu unterscheiden:

1. das letzte Stadium. Hier bestätigt sich der von v. Bezold behauptete Parallelismus zwischen beiden genannten Factoren nicht. Puls und Blutdruck gehen offenbar ganz unabhängig von einander. Die Drucksenkung ist ausschliesslich Folge einer universellen vasomotorischen Lähmung. Die geringe und ausser Verhältniss zur ersteren stehende Pulsverlangsamung ist — da sie von Vagusdurchschneidung und Atropininjection nicht sichtlich beeinflusst wird — wahrscheinlich auf directe Einwirkung des Giftes auf die automatischen Herzcentra zurückzuführen; denn auch der etwa zu vermuthende rückwirkende Einfluss des niedrigen Druckes auf die Herzaction ist factisch nicht vorhanden, da bei Anwendung der Aortencompression der Druck steigt, ohne dass sich die Herzaction in nennenswerther Weise verändert.

2. Im ersten Stadium trifft allerdings starke Verlangsamung des Pulses mit tiefem Blutdruck gemeiniglich zusammen, aber eben doch nicht immer. 2 mal haben wir Drucksenkung bis etwa auf die Hälfte des normalen Werthes beobachtet, ohne irgend erhebliche Veränderung der Frequenz; ferner einmal eine Druckabnahme von 130 mm auf 50 mm bei gleichzeitiger, unverhältnissmässig geringer Verlang-

Digitized by Google

samung von 80 auf 60 Schläge in 20 Secunden. Es kann demnach kaum ein Zweifel darüber bestehen, dass auch die primäre Blutdrucksenkung nach Veratrin eine vorwiegend vasomotorische Erscheinung ist, wenn schon die Pulsverhältnisse häufig zu ihrer Verstärkung Einiges beitragen mögen. Ebenso wird sich nicht bestreiten lassen, dass der Tiefstand des Blutdruckes umgekehrt vielleicht ein begünstigendes Moment für die Entwicklung einer starken Pulsverlangsamung abgiebt. Wir sehen ja die letztere stets mit dem Eintritt einer erheblichen Druckerhöhung sofort verschwinden.

3. Die Drucksteigerungen, welche übrigens bei geeigneter Versuchsanordnung, Anwendung einmaliger grosser Dosen und Vermeidung von Eingriffen, welche vasomotorische Reflexe mit sich bringen, wahrscheinlich ganz eliminirt werden können, sind offenbar rein vasomotorischen und voraussichtlich centralen Ursprungs. Dafür spricht ihr häufig ganz plötzliches Auftauchen, sowie in gewissem Sinne auch der noch nicht erwähnte Umstand, dass diese Steigerungen bei nicht curaresirten Thieren sehr oft von heftigen allgemeinen Krampfanfällen begleitet sind, ohne dass etwa Athemnoth als Ursache dieser Erscheinungen herbeigezogen werden könnte. Diese Krampfanfälle können, wie die Druckerhebungen selbst, schnell vorübergehen oder einige Minuten lang andauern; es gewinnt so den Anschein, als ob unter dem Einfluss des Veratrins — vielleicht begünstigt von verschiedenen reflectorischen Vorgängen — gleichzeitig gewisse vorübergehende Erregungszustände in den vasomotorischen und anderen höher gelegenen Centren des Hirnstammes ablaufen. Auch könnte die locale Gefässschwankung selbst einen Antheil an diesen Erscheinungen haben. Doch sind die Krämpfe jedenfalls nicht allein von der Gefässcontraction abhängig, da sie unter Umständen noch fortdauern können, während der Druck schon stark in Senkung begriffen ist.

4. Die vorgetragene, v. Bezold'sche Ansicht bewog uns, bei einigen Versuchen die Nervi depressores und vagi theils vor, theils während der Vergiftung zu durchschneiden. Wir konnten uns nicht überzeugen, dass die anfängliche Druckerniedrigung nach Veratrin irgend etwas mit Depressorwirkung zu thun hat. Die Depressorendurchschneidung bringt in dem Verlauf der Curven keine irgend bemerkenswerthe und constante Veränderung hervor. Vagussection während des Versuches kann allerdings eine sofortige Drucksteigerung zur Folge haben, wie v. Bezold angiebt, aber dieselbe kann auch ausbleiben und kommt überdies nach einer Reihe ganz verschiedenartiger Anlässe vor. Man begegnet eben innerhalb eines grösseren

Digitized by Google

Cyclus von Versuchen gelegentlich allen möglichen Combinationen und muss sich hüten, an einzelne Beobachtungen weittragende Schlüsse anzuknüpfen.

Die v. Bezold'schen Aufstellungen über die reflectorische Natur der anfänglichen Drucksenkung nach Veratrin sind als unhaltbar zu bezeichnen.

5. Was die Herzwirkung anbelangt, so sehen wir allerdings nach Vagusdurchschneidung die vorher sehr starke Pulsverlangsamung 2 mal sofort sich bedeutend ermässigen, wenn auch nicht ganz verschwinden, in einem anderen Falle trat dieser Effect erst einige Minuten nach der Vagussection ein; Atropininjection hatte 1 mal ebenfalls diesen Erfolg, doch wurde bald darauf — nach einer folgenden Injection — die Herzaction von Neuem sehr langsam. Alles zusammengenommen, möchten wir diesen Punkt der v. Bezold'schen Theorie noch offen lassen; sicher ist es nicht, dass die anfängliche Pulsverlangsamung nach Veratrin eine centrale Vaguswirkung ist. Immerhin ist eine Betheiligung des Herzvaguscentrums a priori nicht eben unwahrscheinlich, da ja andere benachbarte Centren — das respiratorische und wohl auch das vasomotorische — der Veratrinwirkung einen sehr wichtigen Angriffspunkt darzubieten scheinen. — Die Möglichkeit einer centralen Pulsverlangsamung würde in der That während der ganzen Vergiftungsdauer gegeben sein, da wir uns überzeugten, dass die peripheren Endapparate des Vagus im Herzen keineswegs durch das Veratrin ihre Erregbarkeit verlieren. Noch bei einer Gesammtdosis von 4,2 mg pro Kilo (subcutan injicirt) brachte elektrische Vagusreizung das Herz prompt zum Stillstand.

6. Die Hauptwirkung des Veratrins besteht in einer Lähmung des vasomotorischen Apparates. Handelt es sich um Verlust des centralen Gefässtonus oder um eine directe Wirkung des Giftes auf die Gefässmusculatur, resp. die localen Nervenapparate der letzteren? Diese wichtige Frage können wir leider nicht in exacter Weise beantworten. Eine Betheiligung des vasomotorischen Centrum in der Medulla scheint uns im Hinblick auf die vielfachen, lebhaften und theilweise spontanen Druckschwankungen ausserordentlich plausibel. Andererseits legt der zuweilen ganz minimale Werth des Blutdruckes bei vorgeschrittener Vergiftung, wie man ihn kaum nach Durchschneidung des Halsmarkes so tief beobachtet, den Gedanken an eine unmittelbare Beeinflussung der Gefässmusculatur durch das cursirende Gift nahe. Es wurde der Versuch gemacht, durch Einspritzung von Chlorbarium, das notorisch die Gefässe direct zu energischer

Digitized by Google

Contraction anregt, eine Auskunft zu erhalten. Nach Veneninjection von Chlorbarium (20 mg!) am Schluss eines Veratrinversuches bei ganz tiefem, durch Dyspnoe nicht zu steigerndem Druck erhielten wir in der That eine Druckerhöhung von circa 40 auf 140 mm, wonach sich der Druck noch einige Minuten auf circa 100 mm hielt. Die Steigerung trat jedoch nicht so rapide auf, als man sonst nach Chlorbariuminjection beobachtet; jedenfalls möchten wir keine bestimmten Folgerungen aus obiger Thatsache gezogen wissen.

Respiration.

Die Respirationsverhältnisse sind in ihren Hauptzügen schon bei Schilderung des allgemeinen Vergiftungsbildes gewürdigt worden, hier handelt es sich nur noch um einige Nachträge und einige daran zu knüpfende theoretische Betrachtungen.

Zum speciellen Studium der Details suchten wir graphische Aufzeichnungen der Athmungserscheinungen unter dem Einfluss des Veratrins zu erhalten. Es genügt hierzu, eine kleine Canüle von passender Weite in das eine Nasenloch eines Kaninchens so tief einzuführen, dass sie bei ruhiger Haltung des Thieres einigermaassen festsitzt, und dieselbe mit der Schreibtrommel eines Marey'schen Tambours in Verbindung zu setzen. Auf diesem Wege kann bei den meisten Kaninchen mit Bequemlichkeit eine vollständige Respirationscurve aufgenommen werden.[1]) Das erste Auffällige an unseren Curven ist stets die Einschaltung einer kurzen horizontalen Linie zwischen zwei aufeinanderfolgenden Athemexcursionen, während normalerweise auf-

1) Herr Prof. Boehm bevorzugt das obige Verfahren nicht nur wegen seiner Einfachheit, sondern auch, weil es eine der Norm näher stehende Athmung aufzuzeichnen erlaubt, als andere mit tieferen Eingriffen, Aufbinden des Thieres u. s. w. verbundene Methoden. Immerhin pflegt sich auch nach Einführung der Nasencanüle die Respiration, wenn sie vorher sehr frequent war, erheblich zu verlangsamen. Viele Thiere gewöhnen sich aber bald daran, und man kann unter Umständen eine Frequenz von 60—70 Athemzügen in 20 Secunden auf der Curve erhalten. Jedenfalls ist die Methode so fein, dass sie auf jede psychische Erregung des Kaninchens bei Geräuschen u. s. w. einen sehr deutlichen Curvenausschlag giebt. — Die von uns benutzten Canülen waren gerade, möglichst dünnwandige Metallröhrchen mit abgerundetem freien Rande; es empfiehlt sich, mehrere von verschiedener Weite vorräthig zu halten. — Leider ist die ganze Methode — in ihrer vorläufigen primitiven Form — nur bei einem so phlegmatischen Thier, wie das Kaninchen, mit Erfolg zu benutzen, und auch bei diesem hat man Schwierigkeiten, sobald sich Krämpfe oder Aufregungen einstellen. Beim Hund kommt man höchstens dann zum Ziele, wenn pathologische Zustände seine natürliche Lebhaftigkeit stark gedämpft haben.

Digitized by Google

steigender und absteigender Schenkel ohne Unterbrechung in einander übergehen. Es macht sich das schon 2—4 Minuten nach der Injection bemerklich. Die kurzen Absätze schieben sich entweder nur nach der Exspiration oder aber nur nach der Inspiration ein; in der Mehrzahl ist Ersteres, zuweilen aber auch Letzteres der Fall, so dass auf diesen Umstand wohl kein principielles Gewicht zu legen ist. Die Pausen zwischen den Athemzügen werden nun sehr schnell länger, die Frequenz der Respiration nimmt entsprechend ab und sinkt schliesslich innerhalb 5—8 Minuten auf 8—12 Athemzüge in 20 Secunden. Die Pausen werden zu gleicher Zeit ganz unregelmässig, einige verlängern sich besonders stark und werden zu eigentlichen Stillständen. Während derselben befindet sich der Schreibhebel stets in Gleichgewichtslage auf der Abscissenlinie; man kann trotzdem von exspiratorischen Stillständen reden, insofern die nächstfolgende Excursion meist eine negative ist; doch kommen auch inspiratorische in dem analogen Sinne vor. Das längste Aussetzen der Athmung, das wir überhaupt beobachtet haben, betrug volle 24 Secunden, doch sind dergleichen immerhin nur seltene Ereignisse und finden sich höchstens in der ersten halben Stunde nach der Vergiftung, während später die Stillstände zwar nicht zu verschwinden pflegen, aber nicht mehr so auffällige Dimensionen erreichen. Auch in der ersten Periode dauern sie meist nur 4—8 Secunden; doch finden sich eben alle Abstufungen zwischen den vereinzelten ganz excessiven und den circa 2—3 Secunden langen Pausen, wie sie auf der Höhe der Intoxication fast nach jedem Athemzuge sich einzustellen pflegen. Das äusserst unregelmässige Ansehen [1]), welches schon hierdurch die Curve erhält, wird noch vermehrt durch den weiteren Umstand, dass häufig statt einfacher exspiratorischer oder inspiratorischer Excursionen deren mehrere von ganz verschiedener Grösse unmittelbar hinter einander zu stehen kommen. Diese vielzackigen In- und Exspirationen (es handelt sich meistens um letztere) sind wohl zum guten Theil nur Störungen des reinen Athemtypus durch die heftigen Krämpfe der Thorax- und Bauchmusculatur, welche während der Veratrinvergiftung

1) Die Curve eines mit Veratrin vergifteten Hundes zeigte, ausser enormen exspiratorischen und inspiratorischen Stillständen, in auffälliger Weise eine Verlängerung und Vertiefung der Inspiration. Es markirte sich dieselbe durch ein secundenlanges Tiefstehen des Schreibhebels unterhalb der Abscissenlinie (unter kleineren, unregelmässigen Schwankungen), was nur in abnorm langer, krampfhafter Zwerchfellcontraction seinen Grund haben kann. Die letztere ist wahrscheinlich durch directe Muskelwirkung des Veratrins verursacht. Bei Kaninchen haben wir Aehnliches nicht beobachtet.

Digitized by Google

als Theilerscheinung allgemeiner convulsivischer Erregungen auftauchen und schon an obiger Stelle besprochen worden sind.

Im Allgemeinen wird im späteren Verlauf der Athmungstypus etwas regelmässiger (zuweilen auch frequenter), sowohl wenn Reconvalescenz als wenn tödtlicher Ausgang im Anzuge ist. So sahen wir einmal die Stillstände ganz verschwinden und eine gleichmässige langsame Athmung eintreten, deren Excursionen allmählich kleiner und kleiner wurden, bis schliesslich der Tod erfolgte; in einem anderen Falle wurde die Curve nach circa 1 Stunde ebenfalls regelmässig, grosse, gleichmässige und langsame Excursionen gingen viele Stunden fort, doch trat auch hier noch nach mehr als 8 Stunden der Tod ein (es war eine combinirte Atropin-Veratrinvergiftung). In 2 weiteren Fällen blieb die Curve bis gegen den Schluss unregelmässig, erst ganz zuletzt zeigten sich Perioden geordneter, langsamer Respirationen. Bald darauf verschlechterte sich unvermittelt die Athmung und in wenigen Minuten war die Asphyxie perfect.

Zur Vollständigkeit wäre nochmals die wenig hervortretende Dyspnoe bei Kaninchen — zumal während des ersten Theiles der Vergiftung — zu betonen.[1]) Auch während der längsten Stillstände verrathen diese Thiere kein Anzeigen ernster Athemnoth, sie sitzen, wie schon berichtet wurde, ruhig da und der ganze mechanische Athemapparat scheint sich in Gleichgewichtslage zu befinden. Heftige Dyspnoe zeigen dagegen Hund und Katze bei der Veratrinvergiftung.

Es concentrirt sich somit das Interesse wesentlich auf zwei Punkte, einmal auf die Suspension der selbständigen Athmung, welche den Tod verursacht, und zweitens auf die vorübergehenden Stillstände; mit letzteren hängt offenbar die ganze Verlangsamung der Athemfrequenz aufs Innigste zusammen.

Wir glaubten anfangs in der specifischen Muskelalteration durch das Veratrin den Schlüssel zum Verständniss obiger Thatsachen gefunden zu haben. Die Stillstände sollten veranlasst sein durch abnorm gedehnte Zwerchfellscontractionen, resp. durch mangelhaftes Erschlaffen des Zwerchfells nach einer Contraction, wodurch zunächst die Exspiration erschwert und damit denn auch die folgende Inspiration übermässig lange hinausgeschoben werden müsste. Die schliessliche Athemlähmung sollte durch eine curareähnliche Wirkung des Veratrins erklärt werden und nichts Anderes bedeuten als die zu weit

1) Die Dyspnoe fehlt bei grösseren Dosen nicht gänzlich, einen beträchtlichen Grad haben wir sie jedoch höchstens bei Blutdruckversuchen erreichen sehen, wo die abnorme Lage wohl noch eine mechanische Behinderung der Respiration schafft.

Digitized by Google

vorgeschrittene Abnahme der indirecten Erregbarkeit der gesammten Athem- und Körpermusculatur.

Wir haben diesen Erklärungsversuch jedoch bald verlassen. Man müsste sich darnach die Muskelaffection viel schwerer vorstellen, als sie wirklich ist. So fanden wir gelegentlich noch nach dem asphyktischen Tode die Extremitätenmusculatur sehr gut vom Nerven aus erregbar und sahen andererseits die ersten Stillstände schon vor irgend sonstigen Störungen der Motilität auftreten. Von der Existenz jener Zwerchfellskrämpfe lässt sich überhaupt beim Kaninchen gar kein positiver Beweis erbringen; unsere Curven geben keinen Anhalt dafür, eine derselben — vom Hunde stammend (vgl. oben die Anmerkung) — zeigte vielmehr, dass Zwerchfellkrämpfe, wo sie thatsächlich vorkommen, ein ganz anderes Curvenbild liefern als die einfachen Stillstände. Man hätte ferner, vom Standpunkt obiger Hypothese, während der Stillstände Unruhe und active exspiratorische Anstrengungen erwarten sollen, wovon factisch kaum etwas zu erkennen ist; und endlich stimmt die geringe Dyspnoe der Kaninchen und das zuweilen ganz unvermittelte Versiegen der Respiration nicht wohl mit der Annahme, dass allein die progressive allgemeine Muskelschwäche den Tod verschuldet.

Es bleibt eben nichts Anderes übrig, als auf eine Störung in der centralen Innervation der Athmung zu recurriren. Eine Lähmung des automatischen Respirationscentrums ist ohne Frage der Schlusseffect der Vergiftung und die Todesursache. Als weitere Ursache dieser Lähmung kommt fürs Erste die schwere Circulationsstörung in Betracht, welche — obwohl an und für sich einem solchen Effecte wohl gewachsen — dennoch wahrscheinlich nur einen mehr oder minder grossen Antheil daran hat. Zweitens besteht nämlich ohne Zweifel ein directer störender und schliesslich deletärer Einfluss des Veratrins auf die Elemente des Respirationscentrums selbst. Es ergiebt sich das am einfachsten aus der Hemmung der Athmung und Erstickungsgefahr, welche sehr schnell nach einer stärkeren venösen Injection auftritt, und für welche man schwerlich die Circulationsänderung verantwortlich machen darf. — Was ferner in gleichem Sinne spricht, sind die allerdings nicht ganz constanten Resultate unserer Experimente über combinirte Atropin-Veratrinvergiftung. Herr Prof. Boehm kam darauf gerade unter Berücksichtigung der vielfach angenommenen erregenden Wirkung des Atropin auf die Respiration, resp. auf das Respirationscentrum. In der That scheint es, als ob bei gleichzeitiger Verabreichung grosser Mengen Atropin die Kaninchen stärkere Veratrindosen überleben, als ohne dies. Da die

Digitized by Google

übrigen Vergiftungssymptome durch das Atropin keine ersichtliche Einschränkung erfahren, würde man auf einen specifischen Antagonismus beider Gifte hinsichtlich ihrer respiratorischen Wirkung schliessen müssen, derart, dass Veratrin lähmt, Atropin die Lähmung hintanhält. Doch möchten wir unseren wenig zahlreichen Versuchen noch keine allzu grosse Beweiskraft beilegen.

Was die Respirationsstillstände betrifft, so verzichten wir auf eine befriedigende physiologische Deutung derselben. Es liegt nahe, dieselben mit apnoischen Zuständen zu vergleichen. Von richtiger Apnoe kann jedoch keine Rede sein, denn eine übermässige Ventilation der Lungen durch verstärkte oder beschleunigte Athemzüge haben wir nicht vor Eintritt der einzelnen besonders langen Stillstände zu constatiren vermocht. Es wird also wohl nur die Frage sein können, ob die zeitweise Unterdrückung der Respirationsimpulse um welche es sich ja handelt, auf directer Veratrinwirkung im Gehirn oder auf irgend welchen reflectorischen Vorgängen beruhe. Wir lassen es dahingestellt; es sei nur nochmals an die mit dem Brech- und Würgact verbundenen, oft sehr langen Respirationsstillstände erinnert und auf die möglicherweise sehr nahe Verwandtschaft der emetischen und der respiratorischen Veratrinwirkung hingewiesen.

Es erübrigt noch, den Angaben von v. Bezold und Hirt gerecht zu werden. Diese Autoren heben bereits die Verlangsamung, die exspiratorischen Pausen, die schliessliche Lähmung der Athmung hervor, finden jedoch im Uebrigen eine grosse Aehnlichkeit der Respiration bei Veratrinvergiftung mit derjenigen nach Vagusdurchschneidung heraus und gründen darauf die Theorie, dass Veratrin die sensiblen Lungenendigungen des Vagus lähme.

Uns scheint für diesen Vergleich die Dyspnoe und Verstärkung der Athemexcursionen nach Veratrin viel zu gering (vor Allem beim Kaninchen, an dem auch v. Bezold und Hirt gearbeitet haben), und die obige Theorie wird dann um so weniger haltbar, als man gegenwärtig geneigt ist, den Athemtypus nach Vagussection weniger durch Unterbrechung, als durch Reizung seiner Fasern zu erklären. — v. Bezold und Hirt finden auch eine primäre Beschleunigung der Athemfrequenz, welche bei durchschnittenen Vagis wegfällt und daher auf eine vermehrte Erregbarkeit der Vagusendigungen in der Lunge bezogen wird. Eine Beschleunigung der Athmung hat sich in unseren Curven allerdings mehrmals in den allerersten Minuten nach der Veratrineinspritzung — vor jeder anderen Veränderung — nachweisen lassen, doch möchten wir dieselbe viel einfacher mit der psychischen Aufregung — sei es Angst oder Schmerz — in Zusammen-

Digitized by Google

hang bringen, welche jedesmal gleich nach der Injection die Kaninchen befällt. — Wir haben auch einmal ein Kaninchen nach vorausgehender Section beider Vagi mit Veratrin vergiftet: der Effect war der, dass die vorher schon sehr heftige Dyspnoe sich enorm steigerte und das Thier bald asphyktisch zu Grunde ging.

Einer besonderen physiologischen Analyse bedürfte vielleicht noch die Muskelwirkung des Veratrins am Warmblüter. Rossbach hat eine Methode angegeben, welche derartige Untersuchungen ermöglicht. Wir haben uns begnügt, aus der einfachen Beobachtung der Motilitätsstörungen unsere Schlüsse auf die Muskelaffection zu machen. Eine solche scheint in der That in ganz ähnlicher Weise, wie beim Kaltblüter vorhanden zu sein und zunächst in Erhöhung der Erregbarkeit mit Veränderung des Zuckungsablaufes, später in Herabsetzung der indirecten Erregbarkeit zu bestehen; die krampfhaft ataktischen Bewegungen und die spätere Parese wären darauf zurückzuführen, und zu bemerken wäre nur, dass zur Verstärkung der Parese wahrscheinlich die Erschöpfung nach der vorbesprochenen Krampfperiode viel beiträgt, dass bei den von uns angewandten Dosen eine eigentliche Aufhebung der Muskelerregbarkeit — wie etwa bei vollständiger Curaresirung — nicht statthat.

Zum Schlusse seien die Hauptwirkungen des Veratrinum crystallisatum auf den Warmblüter noch einmal kurz zusammengestellt. Es sind:

1. Lähmung des vasomotorischen Apparates, wahrscheinlich central, vielleicht auch unter directer Betheiligung der Gefässmusculatur.

2. Verlangsamung der Herzaction, im Allgemeinen mässig, nur vorübergehend sehr stark; bei den in Betracht kommenden Dosen ohne eigentliche Schwächung der Herzaction.

3. Störung der Atheminnervation; Verlangsamung, zeitweises Aussetzen, schliesslich tödtliche Lähmung der Respiration.

4. die oben kurz berührte periphere Muskelwirkung.

5. die Erscheinungen von Seiten des Verdauungstractus; beim Kaninchen fast nur Salivation, bei anderen Säugern ausserdem Erbrechen, Darmentleerungen.

6. eine centrale krampferregende Wirkung grosser Dosen.

7. Temperaturveränderungen; diese sind jedoch wahrscheinlich nur secundär und von den sub 1 und sub 6 (vielleicht auch sub 4) genannten Factoren abhängig.

Digitized by Google

Literaturverzeichniss.

(Die neuere therapeutische Literatur über Veratrum viride ist nicht berücksichtigt.)

Schabel, De effectibus veneni radic. Veratri albi et Hellebori nigri. Tubing. 1817. — Andral, Journal de phys. expérim. de Magendie 1821. — Magendie, Formulaire 1835. — Bardsley, Hospit. facts and observations. London 1829. — Turnbull, An investigations into the remarcable medicinal effects resulting from the external app. of Veratria. London 1834. — Derselbe, On the medicinal properties of the natural ordre of Ranunculaceae etc. London 1835. — Derselbe, Lond. medic. Gaz. 1834. — S. de Vogel, Casper's Wochenschrift. 1835. Nr. 13, 14. — Ebers, Ebenda. 1835. Nr. 41, 43. — Esche, De Veratriae effectibus in corpus animale. Lipsiae 1836. — Forcke, Physiologisch-therapeutische Untersuchungen über das Veratrin. Hannover 1837. — Ganger, Ueber die Veratrine. Tübingen 1838. — Roell, De Veratrino ejusque usu med. observ. clin. invest. Traj. ad Rhen. 1837. — Reiche, Zeitschrift des Vereins für Heilkunde in Preussen. 1839. Nr. 23. — Frey, Ueber d. Veratrin. Würzburg 1840. — Gebhard, Reil's Journal für Pharmakodynamik. 1844. I. Bd. — Piédagnel, Bull. gén. de Thér. Vol. XLIII. — Aran, Ibid. Vol. XLV. — L. van Praag, Virchow's Archiv. 7. Bd. 1854. — Leblanc et Faivre, Gaz. méd. de Paris. 1855. No. 12, 14. — Kölliker, Virchow's Archiv. 10. Bd. 1856. — v. Pelikan u. Kölliker, Würzburger Verhandlungen. IX. Bd. 1859. — Ritter, Deutsche Klinik. 1860. Nr. 14. 16. — v. Schroff, Prager Vierteljahrschr. LXIII. Bd. — Derselbe, Med. Jahrb. des österr. Kaiserst. 1863. — Guttmann, Archiv für Anatomie und Physiologie. 1866. — Fauchey, Thèse de Paris. 1866. — Vulpian, Bull. de la Soc. philom. 1864. — v. Bezold u. Hirt, Untersuchungen aus dem phys. Laboratorium zu Würzburg. I. Bd. — Hirt, Veratrinum quam habeat vim etc. Vratisl. 1867. — Prévost, Gaz. méd. de Paris. 1867. No. 5, 8, 10, 11. — Oulmont, Bull. de l'Académie. Vol. XXVIII, XXXIV. — Mossell, Essai sur la Vératrine. Paris 1868. — Amory u. Webber, A contribution to the physiological study of Veratr. viride and Veratria. — Boston 1869. — Eisenmenger, Ueber den Einfluss einiger Gifte auf die Zuckungscurve des Froschmuskels. Diss. Giessen 1869. — Weyland, Vergleich. Untersuchungen über Veratrin, Sabadillin, Delphinin. Giessen 1869. — Caspari, Deutsche Klinik. 1870. — Heiland, Einiges über das Veratrin. Göttingen 1873. — Boehm, Studien über Herzgifte. Würzburg 1871. — Fick u. Boehm, Würzburger Verhandlungen. — Rossbach, Pflüger's Archiv. 13. Bd. 1876. — Ringer, Journal of Physiologie. Vol. VI. No. 4.

Digitized by Google

III.

Aus dem pharmakologischen Universitätsinstitut zu Dorpat.

Das Eisen der Organe bei Morbus maculosus Werlhofii.[1])

Von

Dr. med. St. Szez. Zaleski,

Assistenten am pharmakologischen Universitätsinstitut und Docenten der phys. Chemie am Veterinärinstitut zu Dorpat.

Im 79. Bande des Virchow'schen Archivs ist von Hindenlang ein interessanter Fall von Morbus maculosus Werlhofii beschrieben worden. Manche Organe dieses Falles, namentlich die Leber, Bauchspeicheldrüse und die Lymphdrüsen hat der Verfasser einer eingehenderen Untersuchung unterzogen und in denselben eigenthümliche braun-rostfarbige Pigmentablagerungen gefunden, die unter Einwirkung von gelbem Blutlaugensalze (Ferrocyankalium) und Salzsäure eine für das Eisen charakteristische blaue, mit Schwefelammonium aber eine schwarze Farbe annahmen. Die von Prof. v. Babo ausgeführte chemische Analyse hat in der im Alkohol aufbewahrten Leber 0,39 Proc. Fe und in der Trockensubstanz desselben Organes 1,246 Proc. Fe ergeben. Diese erstaunlich grossen Eisenquantitäten sowohl wie die unbestreitbare Anwesenheit dieses Metalls in dem erwähnten eigenthümlichen Pigmente haben die Aufmerksamkeit von Prof. Kunkel auf sich gelenkt, der Hindenlang brieflich ersucht hat, ihm die etwa nachgebliebenen Organe zur näheren Untersuchung zuschicken zu wollen. Dieser Wunsch ging recht bald in Erfüllung und die Resultate seiner Untersuchung hat Kunkel im Jahrgang 1881 desselben Archivs zur Veröffentlichung gebracht. — Die früheren Ergebnisse wurden von Kunkel insofern ergänzt, dass die von Hindenlang erwähnten braun-rostfarbigen Pigmentablagerungen seiner Meinung nach ausschliesslich nur aus Eisenoxydhydrat, vielleicht mit einer ganz geringen Beimischung

1) Vorliegende Arbeit wird gleichzeitig polnisch in einer für Herrn Prof. W. Brodowski in Warschau seitens seiner ehemaligen Schüler unternommenen Jubiläumsausgabe gedruckt.

Digitized by Google

von organischem Pigment, bestehen sollten. In einer Retroperitoneallymphdrüse fand Kunkel 12,6 Proc. Fe, woraus zu schliessen ist, dass ein Achtel dieser in Alkohol aufbewahrten Drüse aus Eisenoxydhydrat bestand. Die entsprechenden Eisenquantitäten, für die Trockensubstanz berechnet, betrugen 30,8 Proc., oder, anders gesagt, **ein Drittel der Trockensubstanz der Lymphdrüse bestand ausschliesslich nur aus Eisenoxyd.** Es ist hinzuzufügen, dass während der Krankheit der Patientin eisenhaltige therapeutische Mittel verabreicht wurden.

Ein so aussergewöhnliches Verhalten der Organe bei der Blutfleckenkrankheit veranlasste mich, einen Fall dieser Art, der in der hiesigen therapeutischen Klinik vorkam und letal ausging, dazu zu benutzen, um mich zu überzeugen, in wie weit die Angaben von Hindenlang-Kunkel sich auf jeden Fall von Morb. mac. Werlhofii beziehen, und ob sie als eins der wenigen charakteristischen Merkmale dieser Krankheit anzunehmen sind, wie man aus den Resultaten der genannten Forscher schliessen sollte.

Dank dem hiesigen pathologischen Institute standen mir zur Verfügung das Blut, die Galle, das pleuritische Exsudat, das Gehirn, die Leber, die Milz, das Knochenmark des Femur, die Niere, die Lunge, die Lymphdrüsen und die Bauchspeicheldrüse.

Das Blut, welches zu einer chemischen Analyse auf Eisen bestimmt wurde, habe ich vermittelst einer Pipette aus beiden Hohlvenen und aus der Pfortader entnommen. Bei der Gewinnung des pleuritischen Exsudates sowohl, wie der Galle ist es mir gelungen, jede künstliche Beimischung des Blutes zu vermeiden.

In jeder der oben angeführten Flüssigkeiten und Organe habe ich der Reihe nach die Quantitäten der Trockensubstanz und des Eisens bestimmt. Zu diesem Zweck sowohl, wie zur Einäscherung der Organe wurden die schon früher von mir[1]) anempfohlenen und geprüften Methoden angewandt. Ich beschränke mich also auf die Bemerkung, dass sowohl in dem vorliegenden Falle, wie in den früheren Arbeiten überall das Eisen als Phosphat mit nachträglicher, nach der Wägung erfolgender Titrirung vermittelst Chamäleon bestimmt wurde. Hervorheben will ich, dass die in den Lungen und in dem Blute vorhandenen Quantitäten von Phosphorsäure nicht ausreichten, um das Eisen als Phosphat niederzufällen; es wurde also

1) Zur Pathologie des Diab. mell. und zur Eisenfrage. Virchow's Archiv. 1886. — Studien über die Leber. I. Eisengehalt der Leber. Zeitschrift für physiologische Chemie.

Digitized by Google

in beiden Fällen während der Ausfällung die mangelnde Quantität dieser Säure künstlich hinzugesetzt.

Die Resultate der Eisenbestimmungen.

1. Blut.

A. Trockensubstanzbestimmung.

Abgewogen . . . . . 5,2624 g
Feuchtigkeitsverlust . . 4,4554 =
Trockensubstanz 0,8070 g oder **15,33 Proc.**

B. Eisenbestimmung.

Eingeäschert 73,11 g.
Erhalten: gewichtsanalytisch 0,0487 $Fe_2(PO_4)_2$ oder 0,0181 Fe,
d. h. 0,0247 Proc. Fe,
volumetrisch: Chamäleontiter 0,000558.
Chamäleonverbrauch 31,35 ccm,
also 0,0175 Fe, d. h. 0,0239 Proc. Fe,
im Durchschnitt für die frische Substanz . . . . **0,0243** = =
= = = = Trockensubstanz . . . . **0,1585** = =

2. Galle.

A. Trockensubstanzbestimmung.

Abgewogen . . . . . 20,7090 g
Feuchtigkeitsverlust . . 19,8813 =
Trockensubstanz 0,8277 g oder **3,99 Proc.**

B. Eisenbestimmung.

Eingeäschert 20,7090 g.
Erhalten: gewichtsanalytisch nicht wägbare Spuren.
volumetrisch: Chamäleontiter 0,000558.
Chamäleonverbrauch 1 ccm,
also 0,0005 Fe, d. h. **0,0027 Proc. Fe,**
für die Trockensubstanz **0,0677** = =

3. Pleuralflüssigkeit.

A. Trockensubstanzbestimmung.

Ein Zufall hat dieselbe vereitelt.

B. Eisenbestimmung.

Eingeäschert 51,9935 g.
Erhalten: gewichtsanalytisch unwägbare Spuren.
volumetrisch: Chamäleontiter 0,000556.
Chamäleonverbrauch 0,75 ccm,
also 0,0004 Fe, d. h. **0,0008 Proc. Fe.**

Digitized by Google

4. *Gehirn.*

A. Trockensubstanzbestimmung.

Abgewogen . . . . . 2,3257 g
Feuchtigkeitsverlust . . 1,9136 =
Trockensubstanz 0,4121 g oder **17,72 Proc.**

B. Eisenbestimmung.

Eingeäschert 217,82 g.
Erhalten: gewichtsanalytisch 0,0436 $Fe_2(PO_4)_2$ oder 0,0161 Fe,
d. h. 0,0074 Proc. Fe,
volumetrisch: Chamäleontiter 0,000560
Chamäleonverbrauch 22,10 ccm,
also 0,0124 Fe, d. h. 0,0057 Proc. Fe,
im Durchschnitt für die frische Substanz . . . . **0,0065** = =
= = = = Trockensubstanz . . . . **0,0367** = =

5. *Leber.*

A. Trockensubstanzbestimmung.

Abgewogen . . . . . 2,2443 g
Feuchtigkeitsverlust . . 1,5489 =
Trockensubstanz (+ Fett) 0,6954 g oder **30,99 Proc.**

B. Eisenbestimmung.

Eingeäschert 160,91 g
Erhalten: gewichtsanalytisch 0,0496 $Fe_2(PO_4)_2$ oder 0,0184 Fe,
d. h. 0,0114 Proc. Fe,
volumetrisch: Chamäleontiter 0,000556
Chamäleonverbrauch 34,55 ccm,
also 0,0192 Fe, d. h. 0,0119 Proc. Fe,
im Durchschnitt für die frische Substanz . . . . **0,0116** = =
= = = = Trockensubstanz . . . . **0,0375** = =

6. *Milz.*

A. Trockensubstanzbestimmung.

Abgewogen . . . . . 2,5591 g
Feuchtigkeitsverlust . . 2,1135 =
Trockensubstanz 0,4456 g oder **17,41 Proc.**

B. Eisenbestimmung.

Eingeäschert 223,515 g.
Erhalten: gewichtsanalytisch 0,0655 $Fe_2(PO_4)_2$ oder 0,0243 Fe,
d. h. 0,0109 Proc. Fe,
volumetrisch: Chamäleontiter 0,000558.
Chamäleonverbrauch 40,40 ccm,
also 0,0226 Fe, d. h. 0,0101 = =

Digitized by Google

im Durchschnitt für die frische Substanz . . . . **0,0105 Proc. Fe,**
" " " " Trockensubstanz . . . **0,0603** " "

7. *Knochenmark.*

A. Trockensubstanzbestimmung.

Abgewogen . . . . . 13,4888 g
Feuchtigkeitsverlust . . 5,0249 "
Trockensubstanz (+ Fett) 8,4639 g oder **62,75 Proc.**

B. Eisenbestimmung.

Eingeäschert 13,4888 g.
Erhalten: gewichtsanalytisch 0,0075 $Fe_2(PO_4)_2$ oder 0,0028 Fe,
d. h. 0,0207 Proc. Fe,
volumetrisch: Chamäleontiter 0,000556.
Chamäleonverbrauch 5,1 ccm,
also 0,0028 Fe, d. h. 0,0207 " "
im Durchschnitt für die frische Substanz . . . . **0,0207** " "
" " " " Trockensubstanz (+ Fett) . **0,0329** " "

8. *Niere.*

A. Trockensubstanzbestimmung.

Abgewogen . . . . . 1,7725 g
Feuchtigkeitsverlust . . 1,5654 "
Trockensubstanz 0,2071 g oder **11,68 Proc.**

B. Eisenbestimmung.

Eingeäschert 111,11 g.
Erhalten: gewichtsanalytisch 0,0302 $Fe_2(PO_4)_2$ oder 0,0112 Fe,
d. h. 0,0101 Proc. Fe,
volumetrisch: Chamäleontiter 0,000556.
Chamäleonverbrauch 20,3 ccm,
also 0,0112 Fe, d. h. 0,0101 " "
im Durchschnitt für die frische Substanz . . . . **0,0101** " "
" " " " Trockensubstanz . . . . **0,0365** " "

9. *Lunge.*

A. Trockensubstanzbestimmung.

Abgewogen . . . . . 1,1473 g
Feuchtigkeitsverlust . . 0,9882 "
Trockensubstanz 0,1591 g oder **13,87 Proc.**

B. Eisenbestimmung.

Eingeäschert 103,12 g.
Erhalten: gewichtsanalytisch 0,0826 $Fe_2(PO_4)_2$ oder 0,0306 Fe,
d. h. 0,0296 Proc. Fe,

Digitized by Google

volumetrisch: Chamäleontiter 0,000560.
Chamäleonverbrauch 46,60 ccm,
also 0,0261 Fe, d. h. 0,0253 Proc. Fe,
im Durchschnitt für die frische Substanz . . . . **0,0274** = =
= = = = Trockensubstanz . . . . **0,1972** = =

10. Mesenterial- und Inguinallymphdrüsen.

A. Trockensubstanzbestimmung.

Abgewogen . . . . . 8,7611 g
Feuchtigkeitsverlust . . 7,1162 =
Trockensubstanz 1,6449 g oder **18,77 Proc.**

B. Eisenbestimmung.

Eingeäschert 8,7611 g.
Erhalten: gewichtsanalytisch: kaum wägbare Spuren.
volumetrisch: Chamäleontiter 0,000558.
Chamäleonverbrauch 1,6 ccm,
also 0,0009 Fe, d. h. **0,0102 Proc. Fe,**
für die Trockensubstanz . . . **0,0543** = =

11. Bronchiallymphdrüsen.

A. Trockensubstanzbestimmung.

Abgewogen . . . . . 2,4972 g
Feuchtigkeitsverlust . . 2,1429 =
Trockensubstanz 0,3543 g oder **14,19 Proc.**

B. Eisenbestimmung.

Eingeäschert 2,4972 g.
Erhalten: gewichtsanalytisch: kaum wägbare Spuren.
volumetrisch: Chamäleontiter 0,000558.
Chamäleonverbrauch 2,65 ccm,
also 0,0015 Fe, d. h. **0,0592 Proc. Fe,**
für die Trockensubstanz **0,4172** = =

12. Bauchspeicheldrüse.

A. Trockensubstanzbestimmung.

Abgewogen . . . . . 2,6168 g
Feuchtigkeitsverlust . . 2,2567 =
Trockensubstanz 0,3601 g oder **15,95 Proc.**

B. Eisenbestimmung.

Eingeäschert 93,56 g.
Erhalten: gewichtsanalytisch 0,0101 $Fe_2(PO_4)_2$ oder 0,0038 Fe,
d. h. 0,0040 Proc. Fe,

Digitized by Google

volumetrisch: Chamäleontiter 0,000558.
Chamäleonverbrauch 6,80 ccm,
also 0,0038, d. h. 0,0040 Proc. Fe,
im Durchschnitt für die frische Substanz . . . . **0,0040** = =
= = = = Trockensubstanz . . . . **0,0250** = =

Es darf nicht unberücksichtigt bleiben, dass in der Trockensubstanz der Leber und namentlich des Knochenmarkes beträchtliche Fettquantitäten vorhanden waren. Es folgt daraus, dass der procentische Eisengehalt, auf die Trockensubstanz der eben genannten Organe bezogen, in der That viel grösser sein muss, als in den oben angeführten Analysen angegeben ist. Wenn man ausserdem die beträchtlichen absoluten Eisenquantitäten berücksichtigt, die in dem Knochenmark constatirt worden sind, so kommt man zum Schluss, dass dieses Organ im vorliegenden Falle zu den eisenreichsten gehört.

Um Aufschlüsse über die Eisenverbindungen sowohl, wie über die Natur derselben in dem zu beschreibenden Falle zu erlangen, dienten mir folgende Untersuchungsmittel als Ausgangspunkt und Leitfaden.

Die sogenannte Bunge'sche Flüssigkeit (eine Lösung von 10 ccm 25proc. Salzsäure in 90 ccm 96proc. Alkohol) extrahirt bekanntlich das Eisen aus allen unorganischen Eisenverbindungen sowohl, wie manchen organischen, die wenig fester Natur sind. Auf diese Weise gelingt es, die Eisenverbindungen, die zur Nulceo-Gruppe gehören, wie z. B. Hämatogen von Bunge[1]), von den sogenannten Eisenalbuminaten zu unterscheiden. Andererseits verhalten sich die gewöhnlichen Eisenreagentien, wie Ferrocyankalium, Rhodankalium, Ferridcyankalium, Schwefelammonium, Tannin, salicylsaures Natron, gegen verschiedene Eisenverbindungen verschieden, je nach der Natur dieser oder anderer Verbindung.

Dass man durch unmittelbare Anwendung der erwähnten Reagentien sowohl, wie des salzsäurehaltigen Alkohols auf die Organe und Gewebe Aufschlüsse über die Natur der Eisenverbindungen dieser Organe erlangen kann, habe ich schon früher[2]) Gelegenheit gehabt nachzuweisen und das bezügliche Verfahren näher zu schildern. Indem ich also alle Details dieses Verfahrens als schon bekannt voraussetze, begnüge ich mich mit der blossen Erwähnung, dass dieselbe Methodik wie dort und mit denselben Vorsichtsmaassregeln auch in diesem Fall angewandt wurde und zu folgenden Resultaten führte:

1) Ueber die Assimilation des Eisens. Zeitschrift für phys. Chemie. 1885. IX. Bd. S. 49. 2) St. Szez. Zaleski, l. c. K. 1.

Digitized by Google

Salzsaurer Alkohol extrahirt nach etwa 30—50 Stunden unter häufigem Umschütteln aus der zerriebenen und mit absolutem Alkohol entwässerten Masse von jedem der untersuchten Organe das Eisen, welches in dem abfiltrirten Extract leicht — nach vorheriger Neutralisation mit Ammoniak — mit Schwefelammonium und — ohne dasselbe — mit Ferrocyankalium oder mit Rhodankalium nachgewiesen werden kann. Ja, die Reactionen mit Ferrocyankalium und Rhodankalium fallen sogar deutlicher aus, wenn man zum an und für sich schon sauren Extract noch etwas freie Salzsäure hinzufügt.

Bei unmittelbarer Anwendung von Schwefelammonium auf einzelne kleine Stückchen der frischen Organe (sogenannte makrochemische Reaction) trat beim Gehirn nach einiger Zeit grünlich-schwärzliche, diffuse Färbung der grauen Substanz und eine bedeutend geringere, kaum wahrnehmbare, nur als ein schwach grünlicher, diffuser Schimmer sichtbare der weissen Substanz hervor. An der Leber waren nach wenigen Minuten die Stücke auch auf der ganzen Fläche anfangs grünlich, dann schwarz; dasselbe fand auch mit den Milzstückchen, mit dem Knochenmark und mit den Mesenterial- und Bronchiallymphdrüsen statt. Etwas schwächer, jedenfalls aber deutlich grünlich- resp. bräunlich-schwarz und diffus war die Färbung der entsprechenden Stückchen von der Niere, Lunge und vom Pankreas. Ein Stückchen vom Musc. glutaeus, direct auf einem Porzellandeckel mit Schwefelammonium untersucht, gab keine wahrnehmbare Eisenreaction.

Ferrocyankalium mit Salzsäure macht schon nach etwa 5 Minuten die graue Substanz des Gehirns ganz diffus blau und die weisse Substanz diffus bläulich. Die Stücke von anderen Organen, wie Leber, Milz, Knochenmark, Niere, Lunge, Lymphdrüsen und Pankreas, wurden unter Einwirkung desselben Reagens auch allmählich blau, doch nicht in so hohem Grade, wie die graue Substanz des Gehirns. Die Fasern vom Musc. glutaeus nehmen einen kaum wahrnehmbaren bläulichen Schimmer an.

Ferridcyankalium mit Salzsäure erwies in sämmtlichen Organen gar keine Eisenreaction; nur in der grauen Substanz des Gehirns traten unter Einwirkung des eben genannten Reagens nach etwa 10—15 Minuten einige kleine, bläuliche Flecke hervor, ohne dass das Gewebe ringsum dieser Flecke sonst eine Farbenveränderung dargeboten hätte.

Ein ebenfalls negatives Resultat, resp. keine Farbenveränderung des betreffenden Stückchens ergab sich überall bei der Anwendung von Tannin und von salicylsaurem Natron.

Digitized by Google

Am empfindlichsten hat sich, wie immer, so auch hier Rhodankalium mit Salzsäure erwiesen. Unter Einwirkung dieses Reagens haben sämmtliche zu untersuchenden Probestückchen deutliche diffuse rosarothe Farbe angenommen. Auch hier war die graue Substanz des Gehirns stärker gefärbt als die weisse, und auf dem Stückchen von Musc. glutaeus traten zwei deutliche röthliche Flecken auf.

Beachtenswerth ist die Thatsache, dass zum Auftreten der Reactionen unter Einwirkung von Ferro-, resp. Ferridcyankalium sowohl, wie Rhodankalium die Mitwirkung von freier Salzsäure, und zwar in einer höheren Concentration als 2 pro Mille immer als unentbehrlich sich erwies. Aschenfreie Fliesspapierstreifen, die nach vollendeter Reaction in das das betreffende Organstückchen umgebende Reagens eingetaucht waren, blieben immer farblos.

Mikrochemische Dauerpräparate wurden auf folgende Weise angefertigt: Mikrotomschnitte des zu untersuchenden Organes wurden auf 10—15 Minuten in eine 1 proc. Ferro-, resp. Ferridcyankaliumlösung hineingelegt und dann mit ungefähr 2—3 proc. Salzsäure eine kurze Zeit behandelt, mit Wasser abgespült, mit absolutem Alkohol entwässert, mit Origanonöl, resp. mit Nelkenöl aufgehellt und in Damarlack eingeschlossen.

Zahlreiche bei den angegebenen Bedingungen ausgeführte mikrochemische Untersuchungen verschiedener Organe und Gewebe auf Eisen erlaubten mir zu folgenden allgemeinen Schlüssen zu gelangen:

Ist das Eisen in einem Organe reichlich und in wenig festen organischen Verbindungen vorhanden, so tritt bei dieser, soeben angegebenen Behandlung der Schnitte gewöhnlich schon makroskopisch eine deutliche blaue Färbung ein, wobei, wie immer, das Auftreten der Reaction mit Ferrocyankalium auf die Anwesenheit von Eisenoxyd- und das Auftreten der Reaction mit Ferridcyankalium auf die Anwesenheit von Eisenoxydulverbindungen deutet. Ist das Eisen in dem zu untersuchenden Schnitte nur spärlich vorhanden, so wird entweder gar keine Farbenveränderung für das unbewaffnete Auge sichtbar, oder aber es tritt nur ein leichter grünlicher oder bläulicher Schimmer auf, der viel deutlicher wird, wenn der einzelne Schnitt sich zusammenfaltet, oder wenn mehrere Schnitte sich auf einander schichten.

Ist das Eisen in dem Gewebe in einer solchen Verbindung vorhanden, dass es schon durch Salzsäure von angegebener Concentration gelockert werden kann, und findet es sich überall, in sämmtlichen Bestandtheilen dieses Gewebes, so wird die makroskopisch sichtbare Färbung, resp. der Schimmer ganz diffus blau

Digitized by Google

und dasselbe erweist sich gewöhnlich auch unter dem Mikroskop; unter Umständen aber, wenn die Reaction besonders schwach und der Schnitt sehr dünn ist, bleibt jede Farbenveränderung unter dem Mikroskop aus, obwohl man dieselbe, wenn auch nur spurweise, mit unbewaffnetem Auge wahrnimmt, besonders wenn der Schnitt auf eine weisse Fläche gelegt wird. Zuweilen kommt es vor, dass man unter dem Mikroskop die schwache Farbentingirung nur auf den Stellen bemerken kann, wo sich unter dem Deckgläschen Falten gebildet haben.

Ausser dieser diffusen Reaction, d. h. einer solchen, die auf der ganzen Fläche des Schnittes auftreten kann, giebt es Fälle, wo die blaue Farbe nur an bestimmten Orten des Präparates hervortritt, als ob das Eisen in diesem Präparate nur an bestimmten Stellen abgelagert wäre. In einem solchen Falle, falls die Reaction stark genug ist und die Ablagerungen nicht zu klein sind, gelingt es zuweilen, auch makroskopisch blaue Punkte oder Flecken zu bemerken; in der Regel aber entscheidet erst das Mikroskop über eine solche Form der Eisenreaction.

Es kann schliesslich noch eine gemischte Form der Eisenreaction vorkommen, nämlich eine solche, wo auf einem schwach blauen diffusen Ton deutliche blaue Punkte und Schollen sich zeigen. Auch in diesem Falle kann nur das Mikroskop Näheres über die Localisation, Form und Ausbreitung dieser Schollen sagen, ja, es kann neue entdecken, die wegen ihrer mikroskopischen Kleinheit dem unbewaffneten Auge entgehen.

Durch eine Reihe besonderer Untersuchungen fand ich, dass für die Dauerpräparate nur die eben angeführten Reagentien, d. h. Ferro-, resp. Ferridcyankalium am besten verwendbar sind. Schwefelammonium und Rhodankalium mit Salzsäure, die sonst eine sehr hübsche makro- und mikrochemische Eisenreaction liefern, eignen sich weniger für die Dauerpräparate. Absolut negative Resultate, auch unter dem Mikroskope, liefern die mit Tannin oder mit salicylsaurem Natron behandelten Schnitte.

Die mikroskopische und mikrochemische Untersuchung der Organe in dem zu besprechenden Falle führte mich hinsichtlich der anatomisch-pathologischen Veränderungen derselben, der Eigenschaften des in der Lunge und in den Bronchiallymphdrüsen vorhandenen Pigments und schliesslich hinsichtlich der topographischen Vertheilung des Eisens zu so interessanten Ergebnissen, dass ich auf dieselben noch einmal andererorts näher einzugehen gedenke. Aus diesem Grunde, indem ich mich auf die soeben angeführten allge-

Digitized by Google

meinen Betrachtungen stütze, will ich vorläufig nur folgende Thatsachen hervorheben.

Falls die Schnitte aller von mir untersuchten Organe, und zwar der Leber, der Lunge, des Gehirns, der Milz, des Knochenmarks, der Niere, der Bronchiallymphdrüse und des Pankreas dicker waren, konnte man überall einen mehr oder weniger deutlichen, bläulichen oder grünlichen diffusen Schimmer sowohl makro- wie mikroskopisch wahrnehmen. Dieser Schimmer kam meistentheils zum Verschwinden, wenn die Schnitte dünner wurden, und konnte dann weder mit dem unbewaffneten Auge, noch unter dem Mikroskop wahrgenommen werden. Ausser dieser diffusen Eisenreaction war es mir möglich, doch nur mit dem Mikroskop, kleine, zuweilen nur nadelstichgrosse Punkte, Flecken und Schollen zu entdecken. Diese Punkte und Flecken waren in der Regel nicht zahlreich, doch in allen untersuchten Schnitten vorhanden und zeichneten sich immer durch eine intensive Färbung und durch deutliche Contouren aus. Die geschilderten Farbenveränderungen traten nur unter Einwirkung des Ferrocyankaliums ein.

Die auffallend reichlich in den Lungen und in den Bronchiallymphdrüsen vorhandenen schwarzen Pigmentablagerungen lieferten weder makro- noch mikroskopisch irgend welche wahrnehmbare Eisenreaction. Dass das Eisen jedoch in diesem Pigmente vorhanden war, kann man aus den beträchtlichen Eisenquantitäten schliessen, die sowohl für die Lunge, wie vor Allem für die Bronchiallymphdrüse durch die chemische Analyse ermittelt wurden.

Tabellarisch zusammengefasst lässt sich das bisher Mitgetheilte folgendermaassen darstellen:

Nummer	Untersuchtes Organ	Procentgehalt an		Procentgehalt d. Fe in der		Procentgehalt d. Fe in d. Trockensubstanz nach Hindenlang-Kunkel	Unmittelbare Eisenreaction	Oxydationsstufe des Eisens	Ueberschuss an
		Wasser	Trock.-substanz	frischen Substanz	Trocken-substanz				
1	Bronchiallymphdrüsen	85,81	14,19	0,0592	0,4172	—	diffus, mässig stark	Fe_2O_3	—
2	Lunge	86,13	13,87	0,0274	0,1972	—	diffus, schwach	"	Fe
3	Blut	84,67	15,33	0,0243	0,1585	—	—	—	"
4	Knochenmark d. Femur	37,25	62,75 (Fett)	0,0207	0,0329	—	diffus, mässig	Fe_2O_3	P_2O_5
5	Niere	88,32	11,68	0,0101	0,0865	—	" schwach	"	"
6	Galle	96,01	3,99	0,0027	0,0677	—	—	FeO	—
7	Milz	82,59	17,41	0,0105	0,0603	—	" mässig	Fe_2O_3	P_2O_5
8	Mesenterial- u. Inguinallymphdrüsen	81,23	18,77	0,0102	0,0543	30,8	" "	"	"

Digitized by Google

Nummer	Untersuchtes Organ	Procentgehalt an		Procentgehalt d. Fe in der		Procentgehalt d. Fe in d. Trockensubstanz nach Hindenlang-Kunkel	Unmittelbare Eisenreaction	Oxydationsstufe des Eisens	Ueberschuss an
		Wasser	Trock.-substanz	frischen Substanz	Trocken-substanz				
9	Leber	69,01	30,99	0,0116	0,0375	1,246	diffus, stark	Fe_2O_3	P_2O_5
10	Gehirn a) graue Substanz	82,28	(Fett) 17,72	0,0065	0,0367	—	" sehr stark	FeO, Fe_2O_3	"
	Gehirn b) weisse "						" schwach	Fe_2O_3	
11	Bauchspeicheldrüse	84,05	15,95	0,0040	0,0250	—	" "	"	"
12	Pleuralflüssigkeit	—	—	0,0008	—	—	—	—	—
13	Muskel (Musc. glutaeus)	—	—	—	—	—	nur Spuren einer Reaction	Fe_2O_3	—

Auffallend sind in der vorliegenden Tabelle die verhältnissmässig ziemlich beträchtlichen Eisenquantitäten, die für die Bronchiallymphdrüsen, Lungen und Knochenmark gefunden sind, die jedoch keineswegs so erstaunlich hohe Ziffern erreichen, wie es bei Hindenlang und Kunkel der Fall ist. Dagegen zeigt sich, dass in dem Blute die Eisenquantität, mit der normalen verglichen, mehr als um die Hälfte vermindert ist. Diese merkwürdige Thatsache darf nicht dadurch erklärt werden, dass das Blut von der Leiche entnommen wurde, wobei die veränderte Imbibition, Diffusion und mehrere derartige Umstände zu berücksichtigen sind, denn einerseits entspricht der procentische Gehalt an Trockensubstanz mehr oder weniger der Norm und — andererseits — ist die Herabsetzung der Eisenquantität viel zu gross, als dass sie auf einen solchen Umstand von geringerer Bedeutung zu beziehen wäre.

Herabgesetzt erweist sich auch die Eisenmenge in der Pleuralflüssigkeit und die Menge der Trockensubstanz in der Galle.

Beachtenswerth erscheint auch die Thatsache, dass die Quantität des Eisens in den Bronchiallymphdrüsen, die, sowohl absolut wie procentisch genommen, die höchste Ziffer in unserem Falle erreicht, mit der entsprechenden Eisenquantität anderer Lymphdrüsen verglichen, sich mehr als 7mal grösser erweist. Diese Thatsache gewinnt noch viel mehr an Bedeutung, wenn man berücksichtigt, dass sowohl in den Bronchiallymphdrüsen, wie auch in den Lungen sehr beträchtliche Mengen von schwarzem Pigment constatirt wurden, welches absolut keine Eisenreaction gab. In anderen Lymphdrüsen konnte dieses Pigment nicht aufgefunden werden.

Es zeigt sich schliesslich, dass in dem Muskel (Musc. glutaeus) unseres Falles nur ganz geringe Mengen, vielleicht nur Spuren des Eisens, in der Form einer lockeren organischen Verbindung vorhanden waren.

Digitized by Google

Aus der vergleichenden Zusammenstellung des in Rede stehenden Falles mit dem von Hindenlang-Kunkel folgt, dass die dort vielfach erwähnten rostfarbig-braunen Pigmentablagerungen in den Lymphdrüsen, im Pankreas und in der Leber in unserem Falle vollständig fehlten. So grosse Eisenmengen, wie die von Hindenlang-Kunkel für die Leber und die Lymphdrüsen angeführten können für die Werlhof'sche Blutfleckenkrankheit kaum etwas Charakteristisches darbieten, da in unserem Falle die entsprechenden Eisenmengen für die Leber 33 mal (!) und für die Lymphdrüsen — 567 mal (!) geringer sich zeigten. Betonen will ich noch einmal, dass unserer Kranken gar keine Eisenpräparate verabreicht wurden, was jedoch bei Hindenlang-Quincke nicht der Fall ist.

Inwiefern die in der Leber bei Morbus mac. Werlhofii vorhandenen Eisenmengen von den entsprechenden Eisenmengen bei anderen Krankheiten abweichen, macht eine andere, schon früher von mir zusammengestellte und veröffentlichte Tabelle [1]) evident.

Wenn man die Resultate der unmittelbaren Anwendung sämmtlicher angeführten Eisenreagentien ins Auge fasst, so kann man daraus schliessen, dass die Verbindungen, in welchen das Eisen in den Organen unseres Falles vorhanden ist, alle organischer Natur sein müssen; dagegen lässt die Untersuchung vermittelst der Bungeschen Flüssigkeit schliessen, dass unter diesen Verbindungen weniger feste vorzuwalten scheinen, die der Gruppe der sogenannten Albuminate angehören. Dass jedoch ein gewisser Theil des Eisens eine sehr feste Verbindung bildet, ungefähr von derselben Festigkeit, wie es z. B. im Hämoglobin, Ferrocyankalium, oder vielleicht in dem neuen von Giacosa [2]) entdeckten Harnpigmente der Fall ist, und dass diese Verbindung (vielleicht auch Verbindungen?) speciell in dem Pigmente der Lungen und der Bronchiallymphdrüsen vorhanden war, scheint aus der vergleichenden Zusammenstellung der Resultate der chemischen Analyse mit den mikrochemischen Untersuchungen bis zur Evidenz zu folgen.

Ob das Eisen der Lymphdrüsen in der That als Eisenoxydhydrat in dem Hindenlang-Kunkel'schen Falle zu bezeichnen wäre, wage ich nicht in Abrede zu stellen; ich wage aber auch nicht zu behaupten, dass es wirklich der Fall war, da die erwähnten Forscher

1) St. Szcz. Zaleski, Zeitschrift für phys. Chemie. 1886. S. 477 und 478. Auch: Pam. Tow. lek. w Warszawic. 1886. p. 249.

2) Sopra di una nuova sostanza colorante normale dell' urina et sopra l'eliminazione dell ferro dall' organismo. Ann. di Chim. e di Farmacol. No. 4. Aprile 1886.

Digitized by Google

(richtiger gesagt, nur Kunkel) zu einem solchen Schlusse nicht auf dem Wege des unmittelbaren Nachweises, sondern nur per exclusionem gelangten.

Alles oben Gesagte, kurz zusammengefasst, führt zu folgenden Schlussfolgerungen:

1. Uebermässige, in den von Hindenlang-Kunkel angegebenen Grenzen schwankende Eisenmengen in den Organen und Geweben bieten für die Werlhof'sche Blutfleckenkrankheit nichts Charakteristisches dar.

2. Die Menge des Eisens im Blute (also auch die Hämoglobinmenge) kann bei dieser Krankheit mehr als um die Hälfte herabgesetzt werden.

3. Von den anorganischen Eisenverbindungen, die auch im Falle von Hindenlang-Kunkel nur als sehr wahrscheinlich anzunehmen sind, darf im vorliegenden Falle kaum die Rede sein.

4. Ein grösserer Theil des Eisens bildet im vorliegenden Falle sogenannte Eisenoxydalbuminate, ein geringerer Theil dieses Metalls scheint im Pigment enthalten zu sein, und zwar in so festen Verbindungen wie im Hämoglobin.

5. Die graue Substanz des Gehirns scheint mehr Eisen zu enthalten als die weisse, wenigstens in solchen Verbindungen, die durch unmittelbare Anwendung der Reagentien nachgewiesen werden können.

Digitized by Google

IV.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

66. Ueber Quecksilberäthylverbindungen und über das Verhältniss der Quecksilberäthyl- zur Quecksilbervergiftung.

Von

Dr. **Paul Hepp**.

Während schon verschiedene Organoderivate der Metalle, zum Theil allerdings in Ermangelung anderer zum Studium der acuten Metallwirkung geeigneter Präparate, einer eingehenden pharmakologischen Prüfung unterworfen worden sind, haben die analogen Verbindungen des therapeutisch so wichtigen Quecksilbers bisher wenig Berücksichtigung gefunden.

Es darf dies um so mehr Wunder nehmen, als nur von einem Quecksilberabkömmling, dem Quecksilberdimethyl, Fälle von Vergiftung[1]) beim Menschen bekannt sind, welchen dieser Körper seine traurige Berühmtheit verdankt. Dazu kommt, dass diese Verbindungen wohl von allen gleichartigen die beständigsten sind und das Metall am innigsten gebunden halten; dass ausserdem bei den erwähnten Vergiftungsfällen Symptome von sehr eigenthümlicher Art auftraten, wie sie bei der Quecksilbervergiftung in solcher Gruppirung noch nicht vorgekommen waren. Die Frage, inwieweit die Agregatform des Giftes (das sehr flüchtige Quecksilberdimethyl kam bekanntlich in Dampfform zur Wirkung) für die Schwere der aufgetretenen nervösen Störungen von Bedeutung ist, kann man sich mit desto mehr Recht aufwerfen, als viele Autoren auch dem Quecksilber bei seiner Einverleibung durch die Lungen eine intensivere Wirkung als bei einer anderen Applicationsweise anerkennen.

---

1) G. Edwards, Two Cases of Poisoning by Mercuric Methide. S. Bartholomew's Hospital reports. Vol. I and II.

Digitized by Google

Man sieht hieraus, dass man sich von einem Vergleich der Wirkungsweise des Quecksilbers und seiner Verbindungen mit organischen Radicalen in mehrfacher Hinsicht Interessantes versprechen durfte.

Von Arbeiten, die sich mit Organoderivaten des Quecksilbers befassen, habe ich nur zwei auffinden können: die eine ist die im Jahr 1870 erschienene Inaugural-Dissertation von Prümers[1]) über das Quecksilberäthylchlorid, die zweite von Balogh-Kalman[2]), welche von der Wirkung des Quecksilberdiäthyls handelt, findet sich in einer mir nicht zugänglichen Zeitschrift und konnte ich nur im Referat davon Kenntniss nehmen.

Prümers gebührt das grosse Verdienst, die Aufmerksamkeit der Aerzte und Pharmakologen auf die metallorganischen Verbindungen gelenkt zu haben. Vor ihm wurden, soviel ich weiss, von analogen Körpern nur die Kakodylverbindungen, welche eigentlich nicht zu den metallorganischen Derivaten gezählt werden können, eines Versuches an Menschen und Thieren gewürdigt.

Prümers hat aber besonders den therapeutischen Zweck im Auge und scheint, nicht ganz vorurtheilsfrei, von vorneherein angenommen zu haben, dass das Quecksilberäthylchlorid im Sinne einer Quecksilberverbindung wirkt. Es geht dies deutlich hervor aus folgendem Satz seiner Arbeit (Seite 20): . . . „das Aethylsublimat (Quecksilberäthylchlorid), welches also nicht die giftigen und corrodirenden Eigenschaften des Sublimats hat, leichter wegen seines Verhaltens zum Eiweiss der Resorption zugänglich ist und daher sicherer die allgemeinen Quecksilberwirkungen zur Geltung bringt“ . . ., nachdem kurz zuvor seine drei (an Kaninchen angestellten) Thierversuche mitgetheilt worden waren, aus denen bedeutende Unterschiede hinsichtlich der Vergiftungssymptome zwischen Quecksilberäthylchlorid und Sublimat sich geltend zu machen schienen.

Sehr interessant sind die therapeutischen Versuche, welche Prümers in der Lewin'schen Abtheilung mit seinem Präparat unternahm, von dem er hervorhebt, dass es gegenüber dem Sublimat bei der Einspritzung unter die Haut viel geringere locale Reaction verursacht. Er wandte das Quecksilberäthylchlorid subcutan, innerlich und in Form von Einreibung an und brachte damit die syphilitischen Erscheinungen zum Schwinden.

---

1) Ueber das Quecksilberäthylchlorid (Aethylsublimat) in physiologischer, chemischer und therapeutischer Beziehung. Inaug.-Diss. Berlin 1870.

2) Ueber die Wirkung des $HgCl_2$ und des $Hg(C_2H_5)_2$. Orvos-hetilap. No. 51 u. 52. Referat in Virchow-Hirsch's Jahresbericht. 1875. Heft 1. S. 466.

Digitized by Google

Trotz dieser günstigen Resultate scheint Prümers keine Anhänger gefunden zu haben. Ich habe wenigstens in der, was die subcutane Anwendung des Quecksilbers betrifft, so überreichen Originalliteratur der letzten 15 Jahre das Quecksilberäthylchlorid niemals erwähnt gefunden. Ob die Ursache dieses Uebergehens in der von den Aerzten gefürchteten Giftigkeit der Verbindung liegt, oder ob die Bereitungsweise der für die Injection bestimmten Lösung kein Vertrauen erweckte — Prümers wandte zur Lösung der in Wasser unlöslichen Quecksilberverbindung verdünnte Kalilauge an — mag dahingestellt bleiben.

Die von Balogh-Kalman mit Sublimat und Quecksilberdiäthyl ausgeführten Versuche führen ihn, was den letzteren Körper betrifft, zu folgenden Resultaten: Kaninchen, unter eine Glocke in eine mit Quecksilberdiäthyl geschwängerten Luft gebracht, verenden nach Verbrauch von 1,91 innerhalb 36 Stunden (unter welchen Symptomen, ist, wenigstens im Referat, nicht angegeben). Bei der Section findet man Hyperämie des Gehirns und seiner Häute, Hepatisation der Lungenspitzen, fettige Degeneration der Nierenrinde und körnige Trübung der Marksubstanz. Der Urin war eiweisshaltig.

Quecksilberdiäthyl in alkoholischer Lösung (0,005 zu 0,5) bei einem Hund subcutan oder in die Vene injicirt, setzt Temperatur, Puls und Respiration herab. Die absolut lethal wirkende Dose beträgt bei einem 1700 g schweren Hund 0,1. Es findet reichliche Speichelabsonderung statt; die exspirirte Luft riecht deutlich nach Quecksilberdiäthyl. Der Urin enthält stets Eiweiss. Die Resultate der Autopsie gleichen den beim Kaninchen angeführten.

Meine Untersuchungen über Quecksilberdiäthyl hatten zunächst den Zweck, ein Präparat zu prüfen, welches zur hypodermatischen Anwendung manche Vorzüge zu bieten schien. Ich hatte als früherer Assistent an der hiesigen Klinik für Syphilis und Hautkrankheiten reichliche Gelegenheit, mich mit den Vor- und Nachtheilen der subcutanen Einverleibung des Quecksilbers in verschiedenen Formen vertraut zu machen, unter welchen Nachtheilen wohl der Schmerz, auch bei den in dieser Hinsicht als die besten geltenden Präparaten, die Hauptrolle spielt.

In der Hoffnung, durch Anwendung einer in Oel löslichen Quecksilberverbindung die locale Reaction an der Einspritzungsstelle auf ein Minimum zu reduciren, machte ich Versuche, ausser mit der schon von Fürbringer[1]) angewandten Lösung von Oleat in Mandel-

1) Deutsches Archiv f. klinische Medicin. XXIV. Bd. S. 144. 1879.

Digitized by Google

und Olivenöl, mit einer öligen Lösung von Quecksilberdiäthyl, welche Substanz, wie ich fand, die Eigenschaft besitzt, sich in allen Verhältnissen in Olivenöl zu lösen. Mit dem ersten Präparat erzielte ich nur wenig bessere Resultate als Fürbringer und gab diese wenig einladende Behandlungsmethode bald auf. Die Lösung von Quecksilberdiäthyl dagegen erwies sich als ein hinsichtlich der localen Reaction vorzügliches Präparat.

Eine 5proc. Lösung konnte bei Kaninchen in Quantitäten von 2 ccm eingespritzt werden, ohne die geringste locale Reizungserscheinung hervorzurufen. Am Menschen angestellte Versuche ergaben, dass eine 1proc. Lösung, in Mengen von 0,5—1 ccm am Vorderarm eingespritzt, nie Schmerzen, weder gleich nach der Einspritzung noch später, hervorrief. Die Haut blieb an der Injectionsstelle geschmeidig. Keinem Patienten wurden übrigens mehr als zwei solche Einspritzungen im Ganzen gemacht.

Die Symptome jedoch, welche ich beim Kaninchen beobachtete und der Befund bei den Sectionen, welche beide sehr erheblich von den bei der Quecksilbervergiftung angegebenen abwichen — die Arbeit von Prümers war mir damals noch unbekannt — liessen es mir wünschenswerth erscheinen, genauere Versuche am Thier zu unternehmen. Ich stellte meine Versuche ausser mit dem chemisch indifferenten Quecksilberdiäthyl noch mit zwei salzartigen Verbindungen des Quecksilbermonäthyls, dem Quecksilberäthylchlorid und dem Quecksilberäthylsulfat, an.

Das Quecksilberdiäthyl ($Hg[C_2H_5]_2$) stellt eine wasserhelle, sehr bewegliche, stark lichtbrechende, in Wasser unlösliche, in Alkohol schwer, in Aether leicht lösliche Flüssigkeit dar. Es siedet bei 159°, verdampft aber, wie das Quecksilberdimethyl, schon bei gewöhnlicher Temperatur. Sein specifisches Gewicht ist 2,44. Das Quecksilberdiäthyl besitzt einen charakteristischen, unangenehmen und penetranten Geruch, der lange haftet.

Bei der Einwirkung von Jod, Brom, concentrirter Schwefelsäure oder warmer, starker Salzsäure verwandelt sich das Quecksilberdiäthyl unter Abspaltung einer Aethylgruppe in die entsprechenden Quecksilberäthylsalze, bei der Anwendung von Kaliumpermanganat liefert es Quecksilberäthyloxydhydrat.

Während also die eine Aethylgruppe im Quecksilberdiäthyl verhältnissmässig locker gebunden ist und man aus demselben unter dem Einfluss verschiedener Reagentien Quecksilberäthylverbindungen erhält, ist die andere Aethylgruppe viel inniger ans Queck-

Digitized by Google

silber gekettet und leistet das hypothetische Radical-Quecksilberäthyl sehr kräftigen Reagentien starken Widerstand.[1]) Dadurch erhalten auch die Salze dieses als Metall fungirenden Radicals $Hg(C_2H_5)$ ein eigenthümliches Gepräge. Sie haben mit den Salzen des Quecksilbers nur eine Reaction gemein, die sofortige Abscheidung des Quecksilbermetalls auf ein blankes Kupferblech (contra Prümers l. c. S. 9), und zeigen in ihrem sonstigen Verhalten die grösste Verschiedenheit. Eine auffallende Uebereinstimmung in ihrem chemischen Verhalten findet man dagegen zwischen den Verbindungen des einatomigen Quecksilberäthyls und des in seinen Oxydulsalzen einatomigen Metalls Thallium.

Das dem Kalihydrat und Thalliumhydroxydul sehr analoge Quecksilberäthyloxydhydrat bildet eine farb- und geruchlose, ölige, in Wasser und Alkohol sehr leicht lösliche Flüssigkeit. Diese zeigt ausgesprochene basische Eigenschaften, wirkt stark ätzend auf die Haut und fühlt sich schlüpfrig an. Es treibt Ammoniak aus dem Salmiak aus und fällt verschiedene Metalloxyde aus ihren Salzen.

Die Quecksilberäthylsalze sind mit Ausnahme der Halogen- und Schwefelverbindungen fast sämmtlich im Wasser löslich.[2]) Ihre Lösung reagirt neutral, sie fällen das Eiweiss nicht. Als Typus derselben wähle ich das von mir benutzte schwefelsaure Salz, welches ich aus dem käuflichen von Kahlbaum bezogenen Chlorid durch 12stündiges Digeriren mit Silbersulfat und absolutem Alkohol im Wasserbad, Filtriren, Ausziehen des Rückstandes mit siedendem Weingeist und Umkrystallisiren des Salzes aus Alkohol mir bereitet habe.

Das Sulfat erhält man auf diese Weise in Gestalt von silberglänzenden, geruchlosen Krystallblättchen, welche sich in Wasser leicht lösen. Die Lösung verhält sich Reagentien gegenüber folgendermaassen:

Mit Kali- und Natronlauge, mit Ammoniak und mit den kohlensauren Alkalien bleibt sie unverändert. Salzsäure und Chloralkalien geben auch in verdünnten Lösungen einen weissen, schweren, käsigen Niederschlag von Quecksilberäthylchlorid.

Dieser ist in Wasser und Säuren sehr schwer löslich, löst sich in kaltem Weingeist und Aether wenig, reichlicher in heissem Al-

1) Chromsäurelösung greift Quecksilberäthylchlorid kaum an, Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung wirkt auch beim Erhitzen nur sehr langsam darauf ein.

2) Lösungen von Quecksilberäthylsalzen werden durch chromsaures Kali gelb, durch Ferrocyankalium weisslich gefällt.

Digitized by Google

kohol, ist in kaustischen Alkalien leicht, in kohlensauren Alkalien schwerer löslich, wird aber, wie ich constatirte, von einer Lösung von unterschwefligsaurem Natrium leicht und vollständig gelöst. Schon bei gewöhnlicher Temperatur verflüchtigt sich das Quecksilberäthylchlorid langsam und sublimirt unzersetzt beim Erhitzen. Die Flüchtigkeit mit Wasserdämpfen ist übrigens nicht so gross, wie man sich vielleicht nach den Lehrbüchern vorstellen würde.

Thierexperimente.

Bei den Versuchen wurde das Gift stets subcutan einverleibt, nur in einem Fall wurde direct in die Vene injicirt.

Angewandt wurden das Quecksilberdiäthyl in 1- und 5proc. Lösung in Olivenöl, 1- und 5proc. wässrige Lösung von Quecksilberäthylsulfat und eine 5proc. mittelst Natriumhypersulfit dargestellte Quecksilberäthylchloridlösung.

Alle diese Lösungen, besonders aber die des Sulfats, sind sehr haltbar und verursachen keine locale Reizung.

Da, wie ich vorausschicken kann, bei den drei Präparaten das Vergiftungsbild in der gleichen Weise sich gestaltet und höchstens bei der Verabreichung des in Oel gelösten Quecksilberdiäthyls das Eintreten der Erscheinungen etwas später erfolgt, so wird es wohl zweckmässig sein, statt die mit den verschiedenen Körpern angestellten Versuche getrennt zu geben, die Experimente nur nach der angewandten Thierspecies zu ordnen. Experimentirt wurde an Fröschen, Kaninchen, Katzen und Hunden.

A. Versuche an Fröschen.

Versuch I.

Starker Frosch (Esculenta).

11 h. 45 m. Injection von 0,025 Aethylsublimat.

11 h. 55 m. Thier sehr träge. Körper eingesunken. Sprünge sehr schwach. Es beharrt ruhig in der Rückenlage.

12 h. 5 m. Hinterkörper vollständig gelähmt. Reflexerregbarkeit nur wenig vermindert.

12 h. 15 m. Das Thier liegt regungslos, versucht aber bei jeder Reizung unter grosser Anstrengung des Vorderkörpers zu entfliehen. Die Muskeln des Oberschenkels reagiren noch bei 26 R.-A.

12 h. 35 m. Die Erregbarkeit der Muskeln bei 25 R.-A. Sonst Status idem.

12 h. 55 m. Thier ganz reactionslos. Man sieht nur noch bei starken faradischen Reizen ganz geringe Bewegungen entfernter Muskeln. Das freigelegte Herz steht in Diastole still.

Digitized by Google

1 h. 35 m. Muskelerregbarkeit an den hinteren Extremitäten bei 20 R.-A.

1 h. 55 m. Der N. ischiadicus wird beiderseits freigelegt. Man erhält von ihm aus noch deutliche Zuckungen bei über 40 R.-A.

Versuch beendigt.

Versuch II.

Einer Rana esculenta wird um 10 h. 46 m. das Herz freigelegt.

10 h. 55 m. und 11 h. 42 Schläge.

11 h. 3 m. Injection von 0,025 Quecksilberäthylchlorid.

11 h. 10 m. 43 Pulsationen.

11 h. 20 m. 45. Contraction wenig ergiebig, zwei Contractionen des Vorhofs für eine des Ventrikels.

11 h. 35 m. 42. Herzbewegung ziemlich regelmässig.

11 h. 46 m. 39. Ganz regelmässige Bewegung. Contraction sehr schwach.

12 h. 3 m. 34. Kaum sichtbare, regelmässige Undulation des Herzmuskels. Das Thier reagirt ziemlich gut auf Reize.

12 h. 20 m. 31.

12 h. 24 m. 27. Nur noch eben sichtbare Bewegung.

12 h. 25 m. Herzstillstand in Diastole. Das Herz mit dunklem Blut gefüllt.

Versuch III.

Starke Rana temporaria.

Dem curarisirten Thier wird um 11 h. 5 m. das Herz freigelegt. Die Erregbarkeit der Muskeln des Oberschenkels wird mit dem faradischen Strom geprüft und ergiebt sich rechts wie links die Grenze bei 30 R.-A. Das Herz schlägt 40 mal in der Minute.

Um 11 h. 25 m. Einspritzung von 0,025 Quecksilberäthylchlorid.

11 h. 35 m. 40 Herzschläge, stets regelmässig.

12 h. — m. 36 regelmässige, aber oberflächliche Schläge. Muskelerregbarkeitsgrenze links bei 30, rechts bei 31.

12 h. 15 m. 34 Pulse. Reaction der Musculatur rechts bei 32.

12 h. 34 m. 27 Pulse. Herzbewegung kaum sichtbar, regelmässig. Muskeln reagiren rechts wie links bei 33 R.-A.

12 h. 40 m. 17 Pulse. Mit Mühe nur zu zählen, aber sehr regelmässig.

12 h. 44 m. Herzstillstand in Diastole.

12 h. 55 m., 1 h. 15 m. und 1 h. 35 m. Reaction der Muskeln bei 32—33 R.-A.

Versuch IV.

Einer kräftigen Rana esculenta wird um 11 h. 30 m. die Arteria iliaca sinistra unterbunden.

11 h. 45 m. Injection von 0,025 Quecksilberäthylchlorid. Kurz nachher sehr lebhafte Bewegungen.

11 h. 55 m. Sprünge kurz und schwach. Beiderseits werden die Hinterbeine träge zurückgezogen.

Digitized by Google

12 h. — m. Die Reflexerregbarkeit hat abgenommen. Bei stärkeren Reizen macht das Thier vergebliche Versuche, weiter zu kriechen.

12 h. 20 m. Reagirt träge. Beide Hinterbeine werden ganz in derselben Weise zurückgezogen. Zwischen Vorder- und Hinterbeinen scheint kein wesentlicher Unterschied im Grad der Lähmung zu bestehen.

12 h. 35 m. Reactionsgrenze für den faradischen Strom an den Gastrocnemii rechts bei 29, links bei 30; am Oberschenkel beiderseits bei 31.

12 h. 45 m. Hinterkörper vollständig gelähmt, Vorderkörper nur paretisch.

1 h. — m. Das blossgelegte Herz steht still. Faradische Reaction rechts bei 30, links bei 33.

1 h. 20 m. Vom freigelegten Nerv. ischiadicus aus werden beiderseits bei 41—42 noch sehr starke Zuckungen erzielt.

Aus einer Reihe anderer Versuche ergab sich, dass stets die Lähmung den Hinterkörper am stärksten betraf, obwohl dies gewöhnlich nicht so prägnant hervortrat wie im Versuch I. Andererseits genügten Dosen von 0,012, 0,010 und 0,006, um innerhalb 2 bis 10 Stunden den Tod hervorzurufen.

B. Versuche an Kaninchen.

Versuch V.

Einem 1800 g schweren Kaninchen werden um 10 h. 45 m. 0,4 Quecksilberäthylsulfat unter die Haut gespritzt.

11 h. 30 m. Thier normal.

12 h. 35 m. Man findet es an den hinteren Extremitäten gelähmt, die Vorderpfoten auseinandergespreizt, der Hinterkörper auf der Seite liegend. Keine spontane Zuckungen. Es bewegt dagegen krampfartig die Vorderpfoten und will augenscheinlich entfliehen, wenn man die Haut der ganz leblosen und schlaff hängenden Hinterpfoten kneift.

12 h. 40 m. Status idem.

12 h. 50 m. Tod.

Section. Leichte Hyperämie des Fundus stomachi, etwas stärkere der oberen zwei Drittel des Dünndarms. Wo die Schleimhaut am intensivsten geröthet ist, finden sich punktförmige Ekchymosen von Stecknadelkopfgrösse. Die übrigen Organe normal.

Versuch VI.

Kaninchen von 1,6 kg Gewicht.

Um 12 h. — m. Temperatur 40°, Respiration 82, Puls 188.

12 h. 45 m. Einspritzung von 0,25 Quecksilberäthylchlorid unter die Haut.

2 h. 30 m. Thier auffallend ruhig, sonst normal. Das Herz schlägt stark. Temperatur 39,9°, Respiration 84, Puls 196.

Digitized by Google

3 h. — m. Einspritzung von 0,2 Quecksilberäthylchlorid.

4 h. — m. Temperatur 39,3°, Respiration 96, Puls 200. Athmung stark, scheint etwas erschwert.

4 h. 30 m. Leichte Schwäche in den Hinterpfoten.

5 h. — m. Temperatur 37,4°, Respiration 88, beschwert, etwas keuchend. Herzstoss nicht fühlbar. Das Thier liegt mit dem Bauch auf dem Boden und mit dem Hinterkörper etwas auf der Seite.

5 h. 40 m. Das Thier liegt ganz auf der Seite. Reflexerregbarkeit kaum herabgesetzt. Leichte Salivation. Temperatur 34,9°, Respiration 76, oberflächlich.

Gegen 6 h. — m. ist das Thier noch empfindlich auf Reize, auch wenn sie den Hinterkörper treffen. Es schreit z. B. beim Faradisiren der Hinterpfoten.

6 h. — m. Einige Zuckungen und Tod.

Section. Mit Ausnahme einer geringen Hyperämie des Magenfundus und einer etwas stärkeren des Dünndarms, besonders in seinen mittleren Partien, normaler Befund.

Versuch VII.

Einem mittelgrossen Kaninchen werden um 1 h. bei 39° Temperatur, 72 Respirations- und 172 Pulsfrequenz 0,22 Quecksilberdiäthyl unter die Haut des Rückens eingespritzt.

Abends um 7 h. wird dieselbe Dose injicirt.

Am folgenden Tag sieht das Thier um 12 h. normal aus. Es hat in der Nacht gefressen. Temperatur 39,1°, Respiration 92, Puls 192.

Erst um 5 h. Abends bemerkt man beim Gehen eine leichte Schwäche der Hinterbeine. Temperatur 38,2°, Respiration 76, Puls 210. Der Herzstoss schwach.

5 h. 40 m. Temperatur 37,9°, Respiration 92, Herzschlag nicht zu fühlen. Respiration schwach und oberflächlich. Das Thier ist an allen vier Extremitäten stark paretisch, es kann noch mit grosser Mühe einige Schritte gehen, ermüdet aber äusserst leicht. Es reagirt auf ziemlich schwache Reize und versucht zu entfliehen. Ein freigelegter Muskel des rechten Oberschenkels reagirt noch auf dem faradischen Strom bei 30 R.-A.

6 h. — m. Temperatur 36,9°, Respiration 60.

6 h. 20 m. An der erwähnten Stelle erhält man bei 29 R.-A. eine Zuckung.

6 h. 40 m. Grosse Schwäche, die Athmung äussert oberflächlich. Temperatur 35,7°, Respiration 56.

7 h. — m. Temperatur 35°, Respiration 88. Das Thier liegt mit dem Hinterkörper auf der Seite, ist aber noch im Stande, mit Aufwand aller Kräfte einige Schritte zu thun.

7 h. 15 m. Reactionsgrenze an Muskeln des rechten und linken Oberschenkels bei 28—29 R.-A.

7 h. 30 m. Das Thier liegt jetzt auf der Seite, das Bewusstsein scheint ungetrübt. Die Reflexerregbarkeit ist jedenfalls nicht erheblich vermindert. Temperatur 34,2°.

Digitized by Google

7 h. 45 m. Das Kaninchen versucht immer noch, sich auf die Beine zu bringen und zu gehen. Reaction an den Muskeln rechts bei 28, links bei 26 R.-A.

8 h. Die Reizung des peripheren Endes des durchschnittenen Nerv. ischiadicus sin. giebt noch bei über 40 R.-A. eine sehr deutliche Zuckung der Pfote.

8 h. 15 m. Einige Zuckungen und Tod.

Die am folgenden Morgen ausgeführte Section ergiebt: Allgemeine Leichenstarre, das Herz mit schwarzen Gerinnseln gefüllt, mässige Hyperämie von Leber, Nieren und Mesenterien. Hellrothe Färbung der Schleimhaut des Magens und Dünndarms. An beiden vorher markirten Einspritzungsstellen finden sich unter der Haut einige Oeltropfen.

---

3 Kaninchen gehen innerhalb 2—3 Stunden zu Grund nach der Injection von 0,4—0,5 Quecksilberäthylsulfat; drei verenden innerhalb 5—8 Stunden nach der Einspritzung von 0,5 Quecksilberdiäthyl in öliger Lösung.

Die Symptome weichen nicht erheblich von den bereits angeführten ab.

Die Section ergiebt in einem Fall absolut nichts Abnormes. Gewöhnlich findet man eine mässige Hyperämie von Magen und Dünndarm, nur einmal auch des Dickdarms. Mit Ausnahme einer einmal aufgefundenen starken Hyperämie der Leber und der Nieren sind die übrigen Organe normal.

Versuch VIII.

Einem grauen Kaninchen von 2,1 kg Körpergewicht werden am 20. December 0,02, und da keine Wirkung eintritt, am 22. December weitere 0,08, im Ganzen also 0,1 Quecksilberäthylsulfat unter die Haut des Rückens injicirt.

23. December. Auffallende Ruhe. Geringe Fresslust.

24. December. Grosse Apathie. Am Gang ist anfangs nichts Abnormes zu merken, nach einigen Minuten aber werden die Hinterfüsse etwas nachgeschleppt. Die Last des Körpers wird jetzt zu schwer für die Beine. Das Thier liegt mit ausgespreizten Extremitäten auf dem Bauch. Die Athmung ist rasch und oberflächlich. Im Urin weder Zucker noch Eiweiss.

25. December. Thier todt aufgefunden.

Section. Leichte Hyperämie des Magens und des Anfangs des Dickdarms. Dünndarmschleimhaut blass. An der grossen Curvatur des Magens ein linsengrosses, oberflächliches Geschwür. Leber hyperämisch. Die Nieren wenig blutreich, zeigen mikroskopisch die von Saikowsky[1]) zuerst beschriebene Salzablagerung in den geraden Harnkanälchen der Rinde.

---

1) Ueber einige Veränderungen u. s. w. Virchow's Archiv. 37. Bd. S. 346.

Digitized by Google

Versuch IX.

Ein 1740 g schweres Kaninchen erhält am 29. und 31. December je 0,05, im Ganzen also 0,1 Quecksilberdiäthyl unter die Haut eingespritzt.

1. Januar. Das Thier, welches seit gestern nicht gefressen hat, zeigt sich ungewöhnlich schreckhaft und zittert am ganzen Körper, wenn man es nur berührt.

2. Januar. Kaninchen todt vorgefunden. Leichte Todesstarre.

Section (um 3 Uhr). Herz in Systole. Vorhöfe und grosse Gefässe mit speckhäutigen Gerinnseln gefüllt. An den Nieren nichts Besonderes (auch kein Kalk). Leber stark hyperämisch. Der in der Blase enthaltene Urin ist ziemlich hell, enthält kein Eiweiss, aber eine Spur Zucker. Leichte Hyperämie des Fundus stomachi, ebenso des Endstücks des Ileum und des Anfangs des Colon. Gehirnsubstanz blass.

Versuch X.

Einem Kaninchen von 2,100 kg Körpergewicht werden am 5. December 0,1 Quecksilberdiäthyl unter die Haut injicirt.

Bis zum 8. December bleibt das Thier normal. Am 8. December Verminderung der Fresslust.

10. December. Das Thier frisst fast nichts mehr, bietet aber sonst nichts Auffälliges. Gewicht 1,900 kg.

11. December. Grosse Schreckhaftigkeit. Das Thier reagirt auf leise Berührungen mit Zuckungen des ganzen Körpers.

12. December. Die Schreckhaftigkeit ist noch gesteigert. Das Kaninchen läuft im ersten Moment wie ein normales Thier; sehr bald aber macht sich eine Schwäche, besonders der Hinterbeine bemerklich, welche rasch zunimmt. Das Thier zittert jetzt, schwankt sehr stark und fällt bald auf die eine, bald auf die andere Seite; nach 3—4 Minuten versagen die Hinterbeine vollständig ihren Dienst. Wird jetzt das Thier berührt, so zuckt es am ganzen Körper und macht vergebliche Versuche, zu entfliehen. Dabei werden die Hinterpfoten immer rascher und rascher bewegt. Sie gerathen in einen richtigen klonischen Krampf, welcher sich bald auf den Rumpf und die Vorderpfoten erstreckt; der ganze Körper wird eine Zeit lang von heftigen Convulsionen geschüttelt. Wiederholt man einige Mal rasch nacheinander den Versuch, so wird das terminale convulsivische Zittern jedesmal schwächer und von kürzerer Dauer und bald reagirt das Thier gar nicht mehr auf äussere Reize. Dies wohl infolge von Erschöpfung, denn nach 2stündiger Ruhe ist das Thier wieder im Stande zu laufen und macht, wenn man es reizt, die ganze Reihe der eben beschriebenen Erscheinungen durch. Spontan auftretende Convulsionen wurden nicht beobachtet. Einmal lief das Thier direct gegen die Wand, an welche es den Kopf mit ziemlich grosser Gewalt stiess.

13. December. Das Thier heute Morgen todt vorgefunden.

Section um 4 Uhr Nachmittags. Im Herzen und den grossen Gefässen schwarzes, flüssiges Blut. Herzmusculatur ziemlich schlaff. An den Nieren weissliche Streifung der Corticalis; mikroskopisch das typische

Digitized by Google

Bild der Kalkniere. Magen- und Dünndarmmucosa blass, leichte Injection der ersten Partien des Dickdarms. Gehirn blutarm.

Versuch XI.

Kaninchen von 2,200 kg Körpergewicht.

Diesem wird täglich vom 8.—16. December 0,01, im Ganzen also 0,09 Quecksilberdiäthyl injicirt.

Seit der vierten Injection Verminderung der Fresslust, an den letzten 2 Tagen leichte Parese der Hinterpfoten.

17. December. Fast vollständige Paralyse der Extremitäten. Ganz leise Nadelstiche verursachen ein leichtes Erzittern des ganzen Körpers, bisweilen sogar convulsivische Bewegung der Pfoten.

18. December Morgens. Das Thier liegt auf der Seite mit stark nach hinten gebogenem Kopf. Hie und da Schwimmbewegungen. Reaction auf Nadelstiche wie gestern. Die Reflexerregbarkeit nimmt im Lauf des Tages immer mehr ab, die Schwimmbewegungen werden weniger ausgiebig. Das Thier stirbt in der Nacht.

19. December. Section um 11½ Uhr. Allgemeine Leichenstarre. Im Herzen und in der Vena cava nur dunkles, flüssiges Blut. Herz schlaff. In der Niere schon makroskopisch die Kalkinfiltration erkenntlich, welche durch die mikrochemische Reaction sicher nachgewiesen wird. Der ganze Tractus hyperämisch, die Hyperämie am stärksten im oberen Drittel des Dickdarms. Hier und im Magen einige punktförmige Ekchymosen.

Von den drei Versuchen von Prümers mit Quecksilberäthylchlorid stimmt der eine, bei welchem die Substanz längere Zeit in kleinen Mengen injicirt wurde, vollständig mit meinen Versuchen X und XI überein. Seine zwei anderen sind für die Symptomatologie der Vergiftung ohne Bedeutung, da die Thiere in der Nacht wegstarben, nachdem am Tag zuvor nur die Apathie und die Verminderung der Fresslust aufgefallen waren.

C. Versuche an Hunden.

Versuch XII.

Ein 5,4 kg schwerer Hund erhält am 5. November 9 ccm starke Lösung von Quecksilberdiäthyl (entsprechend 0,45) unter die Haut des Rückens injicirt.

6. November. Das Thier sieht normal aus, frisst aber weniger.

7. November. In der Nacht etwas Diarrhoe.

8. November. Anscheinend normaler Zustand. Abends 5 Uhr Injection von 0,2 Quecksilberdiäthyl.

9. November. Ausser etwas Mattigkeit nichts zu bemerken.

10. November. Mässiger Durchfall. Verminderung der Fresslust. Leichter Tremor des ganzen Körpers in der Form eines leisen Schüttelns, wie beim Frieren. Im Urin weder Eiweiss noch Zucker.

Digitized by Google

11. November. Der Hund sieht angegriffen aus. Stärkere Apathie. Fresslust gering.

12. November. Gestern Abend Erbrechen, welches sich heute mehrmals wiederholt. Zugleich wieder Durchfall. Im Urin jetzt etwas Eiweiss, aber kein Zucker. Der Hund benimmt sich beim Laufen und beim Steigen einer Stufe sehr ungeschickt, schwankt hin und her und knickt auch hier und da mit den Hinterbeinen im Knie ein. Er scheint gut zu sehen und zu hören. Tremor wie gestern. Die Nahrung lässt er unberührt.

13. November. Thier am Morgen todt vorgefunden.

Section Nachmittags um 5 Uhr. Im Herz dunkles, flüssiges Blut, mit wenigen kleinen Gerinnseln. Etwas Hyperämie der Nierenrinde. Die Leber, eher anämisch, riecht deutlich nach Quecksilberäthyl. Hyperämie des ganzen Magendarmkanals, weitaus am intensivsten im Duodenum. Hier, besonders in der Nähe der Mündung des Ductus choledochus, eine ganze Anzahl von bis linsengrossen Ekchymosen. Hyperämie ziemlich stark im Magen und in den oberen Partien des Dickdarms, geringer im Ileum. Die Röthung ist im Magen diffus, im Darm fleckig und markirt besonders die Höhe der Falten. Gehirn anämisch.

Die mikroskopische Untersuchung der Nieren ergiebt hochgradige fettige Degeneration der gewundenen Harnkanälchen, wie sie unter normalen Verhältnissen wohl nie in solcher Ausdehnung vorkommt.

Versuch XIII.

Ein mittelgrosser Hund von 5,750 kg Körpergewicht erhält vom 11. bis zum 17. December täglich eine Einspritzung von 0,02 Quecksilberdiäthyl unter die Haut des Rückens. Das Thier bleibt normal. Im Urin des 13.—15. und ebenso im Stuhl des 15. und 16. wird Quecksilber nachgewiesen — im Urin nur in verschwindend kleinen Mengen.

Da das Thier bis zum 29. December nichts Auffallendes darbietet, so werden ihm am 29. und 31. December je 0,1 eingespritzt. Es erhielt also im Ganzen 0,34 Quecksilberdiäthyl.

1. Januar. Das Thier wankt etwas auf den Beinen. Es hat seit gestern weniger gefressen.

2. Januar. Gestern Abend und heute Morgen Erbrechen von mit Schleim gemengten Nahrungsbestandtheilen. Enorme Mengen Wasser werden vom Thier gierig gesoffen. Fresslust gering. Es schmatzt viel und sieht sehr angegriffen und apathisch aus. Wenn man es zum Laufen zwingt, so läuft es sehr ungeschickt, schwankt hin und her und fällt auch mitunter auf den Bauch. Es sucht mit Vorliebe die dunkelsten Ecken des Saales auf, um sich hinzulegen. Nachdem es einmal den Ofen aufgefunden hat, läuft es immer wieder hin, um sich in der Nähe desselben hinzustrecken. Abends erbricht es die noch nicht modificirte Nahrung wieder.

3. Januar. Der Hund hat seit gestern nichts gefressen. Mehrmals hat er galliggefärbte, schleimige Massen erbrochen. Sehr starker Durst. Aus seinem Käfig gebracht, scheint er anfangs unschlüssig, was er machen

Digitized by Google

will; seine Schritte sind sehr unsicher und wankend, manchmal fällt er auf den Boden. Nach und nach wird der Gang ziemlich normal. Auch heute grosse Vorliebe für den Ofen. Hier und da leichter Tremor des Kopfes.

4. Januar. Kein Erbrechen mehr. Sehr grosse Hinfälligkeit. Sensibilität, Gesicht und Gehör scheinen intact. Die Conjunctiva des linken Auges ist stark geröthet und mit schleimig-eitrigem Secret bedeckt. Die auffallendste Erscheinung ist eine stark ausgeprägte Dyspnoe. Die Athmung ist sehr langsam (8 Athemzüge in der Minute), erschwert und besonders beim Exspirium pfeifend. Zum Inspiriren werden alle Muskeln in Bewegung gesetzt.

Der Gang des Thieres gleicht vollständig dem eines Trunkenen; es wird rechts und links geworfen und fällt oft zu Boden. Man sieht oft in der Ruhe, häufiger noch bei Bewegungen, z. B. beim Aufstehen oder Saufen, eine pendelartige, regelmässige Oscillation des Kopfes von rechts nach links. Manchmal erstreckt sich das Zittern auf den ganzen Körper.

5. Januar. Seit gestern nichts gefressen. Kein Erbrechen. Das Thier liegt auf der Seite und bringt sich nur unter den grössten Anstrengungen, wobei der ganze Körper in rythmische Bewegung geräth, auf die Vorderbeine, kann aber den Bauch nicht vom Boden erheben und fällt gleich auf die andere Seite hin. Die Athmung ist schwach, oberflächlich und unregelmässig, nicht mehr dyspnoisch. Beiderseits starke Conjunctivitis, die Lider zugeklebt. Das Gehör scheint normal.

6. Januar. Heute Morgen um 9 Uhr findet man den Hund todt und in Todesstarre.

Section um 11 Uhr. Leichter Icterus des subcutanen Zellgewebes und der Haut an den von Haaren freien Stellen. Herz prall gefüllt mit Fibringerinnsel von rein gelber Farbe. Nur in den Interstitien der Musculatur einige ganz kleine Blutgerinnsel. Die Intima der Aorta intensiv gelb. Nierensubstanz wenig blutreich, bietet auch mikroskopisch nichts von Belang. Leber anämisch. In der Gallenblase fast schwarze, grünliche Galle. Gehirn blutarm. Die Zunge, der Gaumen und das Zahnfleisch bieten nichts Abnormes; letzteres etwas icterisch, nicht geschwollen. — Magenschleimhaut gegen den Pylorus hin etwas hyperämisch und hier auf der Faltenhöhe zum Theil ekchymosirt. Ein leichter Grad von Hyperämie der Faltenhöhe setzt sich weiter bis zur Mitte des Dünndarms fort, die letzte Hälfte desselben ist eher anämisch. Im Dickdarm, hauptsächlich in der Nähe der Klappe, Hyperämie der Falten, hier und da kleine Ekchymosen. Im ganzen Tractus Schleimhaut stark icterisch.

Versuch XIV.

Ein mittelgrosser Hund von 9,6 kg Körpergewicht erhält am 8. December eine subcutane Injection von je 4 ccm starker Lösung von Quecksilberdiäthyl unter die Haut des Rückens, rechts und links von der Wirbelsäule. Im Ganzen werden also 0,4 Quecksilberdiäthyl eingespritzt.

10. December. Thier normal. Der seit dem 8. Dec. gesammelte Urin enthält weder Eiweiss noch Zucker. Seine Menge beträgt etwa

Digitized by Google

1 Liter. Quecksilber wird darin nicht gefunden. In den Fäces lässt sich dagegen eine geringe Menge Quecksilber nachweisen.

12. December. Es gelingt jetzt auch im Urin den Quecksilbernachweis zu führen.

13. December. Seit gestern Abend etwas Diarrhoe. Keine Verminderung der Fresslust.

14. December. Die Diarrhoe hat aufgehört.

17. December. Fresslust geringer. Quecksilber ist in reichlichen Mengen im Stuhl, in nicht unbedeutenden im eiweissfreien Urin enthalten.

18. December. Heute wieder Durchfall, Thier etwas apathisch.

19. December. Die Diarrhoe hat aufgehört. Während gestern absolut nichts von Schwäche beim Laufen zu merken war, ist heute eine evidente Störung in den Bewegungen der Hinterpfoten zu constatiren. Dieselben sind unsicher und ungeschickt. Hier und da knickt das Thier plötzlich auf der einen oder anderen Pfote ein. Nicht selten verwickelt sich die eine mit der anderen und wird das Thier dadurch fast zum Umstürzen gebracht.

21. December. Zustand derselbe. Das Thier nimmt wenig Nahrung zu sich, hat gestern Abend wieder vorübergehend Durchfall gehabt.

22. December. Das Thier scheint sich zu erholen. Die Fresslust kommt wieder, der Zustand von Parese ist vollständig verschwunden. Der Hund läuft ganz wie ein normaler im Saal herum, wedelt mit dem Schwanz und springt mit Leichtigkeit aus dem Käfig, was er vor 2 Tagen nicht thun konnte.

24. December. Scheinbar normaler Zustand. Von der Portion Fleisch, die er täglich bekommt, lässt er immer noch die Hälfte etwa stehen, frisst dagegen mit grosser Gier Brod und gekochte Gemüse.

26. December. Zustand derselbe. Das Fleisch nimmt er immer noch mit weniger Lust als andere Nahrung, was früher nicht geschah.

30. December. In der Nacht hat sich das Thier erbrochen.

5. Januar. Das Thier sieht munter aus; kein Erbrechen, keine Diarrhoe mehr. Fresslust gut; die Abneigung gegen Fleisch besteht allerdings fort.

10. Januar. Den Hund, welchen ich für normal hielt, liess ich 5 Tage ausser Gesicht und kam mit der Absicht, ihm eine frische Portion Quecksilberdiäthyl einzuspritzen. Zu meinem grossen Erstaunen hatte sich das Thier in dieser Zeit sehr verändert. Diese Aenderung spricht sich schon aus in der ganzen äusseren Erscheinung des Thieres. Sein Gesichtsausdruck ist stumpf, verstört und zugleich furchtsam. Es liegt in seinem Käfig hingestreckt und bleibt auch bei meinem Antreten ganz ruhig, ohne mich scheinbar zu bemerken oder, wie gewöhnlich, mit dem Schwanz zu wedeln. Beim leisen Berühren fährt es erschrocken auf und bebt am ganzen Körper, ebenso geberdet es sich bei dem leisesten Geräusch, wie z. B. beim Anzünden eines Streichholzes. Fasst man den Hund am Hals, um ihn aus dem Käfig zu heben, so heult er fürchterlich und macht die ängstlichsten Geberden. Setzt man ihn auf den Boden, so läuft er ohne Zweck und in einer hesitirenden Art hin und her; er schaut sich dabei unter hastigen Bewegungen des Kopfes nach allen Richtungen um. Bei jedem Geräusch flüchtet er sich in die dunkelsten

Digitized by Google

Ecken des Zimmers. Will man ihn daraus hervorholen, so fängt er ganz entsetzlich und mit vollständig veränderter Stimme zu heulen an; er wehrt sich aber nicht und macht keine Versuche, zu beissen. Er scheint etwas unsicher auf den Beinen, steigt z. B. nur schwer 2 Stufen herauf und fällt dabei einmal um; es ist schwer zu bestimmen, inwieweit Sehstörungen dabei eine Rolle spielen. Hier und da bemerkt man ein spontan auftretendes leises Zittern des ganzen Körpers. Er frisst mit wahrhafter Gier und mehr als bestialisch sein gekochtes Fleisch (rohes Fleisch berührt er seit Ende December nicht mehr). Der Stuhlgang ist sehr hart; die Defäcation mühsam.

11. Januar. Zustand derselbe.

12. Januar. Der Hund ist heute evident blind und seines Geruchsinns beraubt. Während er frisst, nehme ich ihm den Topf mit dem Fleisch plötzlich weg und stelle ihn in einer Entfernung von etwa 30 cm direct vor ihm hin. Er sieht sich ganz erstaunt um, sucht zuerst am alten Platz, dann rechts und links, findet aber nichts und legt sich verdriesslich hin. Mehrmals nach einander wurde das Experiment wiederholt und stets bei der angegebenen Entfernung mit demselben Erfolg. Betrug dieselbe nur 20 cm etwa, so geschah es mitunter, dass er seine Nahrung wieder fand (zum Fressen war das Thier auf). — Es bewegt weder den Kopf noch die Augen, wenn man ihm mit einem Stock droht, oder mit einem Gegenstand sehr rasch vor seine Augen fährt. Es scheint heute auch weniger gut zu hören, wenigstens achtet es nur auf sehr starke Geräusche. Die Sensibilität ist intact. Kitzelt man das Thier mit einem Gegenstand längere Zeit an derselben Stelle des Körpers, so fängt es bald an zu murren, dann, obwohl man aufgehört hat zu reizen, laut zu bellen, fährt jetzt plötzlich mit dem Kopf nach der berührten Seite hin und sucht den Gegenstand zu beissen. Immer hastiger und hastiger und unter beständigem Knurren und Bellen beisst es an dieser Stelle in der Luft herum, wird bald ganz rasend und wälzt sich einige Minuten lang unter Convulsionen um seine Längsaxe herum, während es unaufhörlich den schon längst weggenommenen Gegenstand mit den Zähnen zu erreichen sucht. In seiner Miene giebt sich dabei eine eigenthümliche Mischung von Wuth und Schreckhaftigkeit zu erkennen. Wiederholt wurde ein solcher Wuthausbruch in derselben Weise hervorgebracht.

Für gewöhnlich liegt das Thier apathisch da. Seine Gangart ist eigenthümlich. Vor jedem Schritt hebt es die Beine ausserordentlich in die Höhe und setzt sie dann behutsam auf den Boden; seine Bewegungen biem Gehen sind, obwohl etwas unsicher, sehr regelmässig und bieten nichts Ataktisches dar.

Beim Stehen und Gehen zeigt sich oft, etwa alle 5 Minuten, ein Zittern des ganzen Körpers, wie man solchem bei einem tüchtigen Schüttelfrost begegnet. Ganz leise beginnend, steigert sich das Schütteln in kurzer Zeit so bedeutend, dass öfters der ohnehin auf den Beinen etwas unsichere Hund umfällt. Grosser Durst.

13. Januar. Die gegebene Portion ist vollständig aufgefressen. Das Thier ist weniger reizbar als gestern, man kann es heute lange

Digitized by Google

UNIVERSITY CALIFORNIA

stossen, bis es nur murrt. Zu Wuthparoxysmen kommt es nicht. Der Tremor ist sowohl beim Liegen als beim Stehen sehr ausgesprochen; es besteht ein fortwährendes, ziemlich langsames, aber ausgiebiges Zittern des Körpers und des Kopfes. Der Hund geht sehr langsam. Trotzdem steuert er 2mal direct auf die Wand los und stösst sich mit dem Kopf an.

Man kann, wie gestern, die Hand oder eine Flamme vor seinen Augen bewegen, ohne dass er ihnen folgt. Manchmal dreht er ohne Anlass plötzlich den Kopf und starrt einen gewöhnlich oben gelegenen Punkt des Raumes an; dabei sah man ihn einmal das Maul wie zum Beissen aufsperren, aber ohne zu bellen. Leichte Dyspnoe.

14. Januar. Der Tremor etwas weniger ausgesprochen und nur in Zwischenräumen erfolgend. Erhöhte Reizbarkeit. Um länger dauernde Wuthausbrüche der geschilderten Art hervorzurufen, genügt es schon, einmal an den Käfig zu stossen.

15. Januar. Der Hund liegt den ganzen Tag durch in seinem Käfig hingestreckt. Aus seiner Ruhe kann man ihn übrigens durch eine leichte Berührung oder ein leises Geräusch, auf welche er heute sehr empfindlich ist, leicht bringen. Er reagirt darauf mit einem scharfen Bellen und einem Vertheidigungsversuch, indem er zu beissen sucht. Der Effect ist augenblicklich aber sehr kurz. Einmal bellt er und sucht zu beissen, ohne dass ein Grund vorhanden scheint.

17. Januar. Hochgradige Apathie, aus der man ihn kaum herausziehen kann. Das vor einigen Tagen notirte schüttelfrostähnliche Schütteln wird, obwohl nicht mehr so häufig, noch beobachtet.

Im Urin des 13.—16. Januar eine starke Quecksilberreaction.

19. Januar. In der Nacht ein diarrhoischer Stuhl. Der Gang heute äusserst schwankend; häufiges Einsinken in die Knie. Häufiges und starkes Schütteln, welches ihn öfters auf den Boden wirft. Fleisch, welches man in einer Entfernung von 5 cm vom Maul hält, nimmt er nicht; giebt man es ihm zwischen die Zähne, so frisst er es gierig.

22. Januar. Das Thier fast den ganzen Nachmittag ungewöhnlich unruhig. Es geht im Käfig hin und her und stösst überall mit dem Kopf an. Häufiges Schütteln.

29. Januar. In der letzten Zeit keine grosse Aenderung; der Hund scheint jeden Tag stumpfsinniger zu werden und lässt sich immer mehr gefallen. Seit 2 Tagen frisst er nichts. Man findet das Fleisch zerfetzt und im Käfig hin und her geschleudert. Grosser Durst — Stühle hart.

31. Januar. Heute Morgen todt gefunden.

1. Februar. Section Morgens 9 Uhr. Gewicht des äusserst abgemagerten Thieres 6,050 kg. Die Rippen sehr stark vorspringend, der Bauch eingesunken. Die Blase mit klarem, hellgelbem Urin prall gefüllt. Muskeln trocken. Das Herz normal, mit speckhäutigen Gerinnseln gefüllt. An Zunge, Lippen und Gaumen nichts. Das Zahnfleisch nur leicht geschwollen. Die Leber ziemlich blutreich, die Nieren bieten makroskopisch wie mikroskopisch keine wesentliche Veränderung. Die

Digitized by Google

Magenschleimhaut zeigt gegen den Pylorus hin eine leichte Hyperämie der Höhe der Falten, einige punktförmige Ekchymosen und 4—5 stecknadelkopf- bis erbsengrosse Erosionen. Ausser einer leichten Hyperämie auf der Höhe der Falten des Duodenums und einer kurzen Strecke des Dünndarms oberhalb der Klappe Darmschleimhaut blass. Im Magen und im Tractus intestinalis rothbrauner Schleim. Gehirn anämisch.

Der dritte Theil etwa des Gehirns wurde auf Quecksilber geprüft.[1]) Das Resultat war positiv, und zwar erhielt ich ein mit blossem Auge sehr gut sichtbares Quecksilberkügelchen.

D. Versuche an Katzen.

Versuch XV.

Einer kräftigen Katze werden am 31. December um 5 Uhr Abends 15 ccm einer 1/4 proc. Lösung von Quecksilberäthylsulfat, entsprechend 0,0375 Sulfat, in die Vena saphena eingespritzt (diese Lösung enthielt ausser der Quecksilberverbindung die Menge Na_2CO_3, welche nöthig ist, um eine Fällung mit NaCl zu verhindern. Die so bereitete Lösung ist auf frisches Blutserum ohne Wirkung).

Ausser etwas Ermüdung, die sich beim Thier gleich nach der Operation kenntlich macht, wird weder während der Operation, noch später am Abend etwas Auffallendes beobachtet. Bereits um 5 1/2 Uhr säuft es sehr gierig Milch. Bis zum 10. Januar bleibt das Thier normal.

10. Januar. Einspritzung von 0,1 Quecksilberäthylsulfat unter die Haut.

12. Januar. Das früher ausserordentlich lebhafte Thier rührt sich kaum im Käfig. Frisst wenig.

---

1) Der Nachweis des Quecksilbers wurde hier, wie im Uebrigen, nach der von Fürbringer und Nega modificirten Ludwig'schen Methode geführt. Nur wurde zur Elimination des nach dem Zerstören der organischen Substanzen mit Salzsäure und chlorsaurem Kali noch vorhandenen überschüssigen Chlors, statt des bisher geübten längeren Eindampfens der Lösung, wobei ein Verlust an Quecksilber zu befürchten ist, Pyrogallussäure angewandt und folgendermaassen verfahren: Die chlorhaltige Flüssigkeit wird rasch bis fast zum Sieden erhitzt, wobei ein Theil des Chlors entweicht, dann vom Feuer entfernt und Pyrogallussäure in Substanz in kleinen Portionen eingetragen, bis die Lösung eine bleibende braune Färbung annimmt. Jetzt wird mit Wasser verdünnt, Lametta eingetragen und diese nach 12 Stunden mit heissem Wasser, Alkohol und Aether gewaschen und getrocknet. Dann wird, wie üblich, weiter verfahren.

Bemerken möchte ich noch, dass ich nur dann ein Resultat als positiv angebe, wenn ich unter dem Mikroskop die charakteristischen Krystalle des gelben Quecksilberjodids und deren nicht minder charakteristischen Zerfall in die rothe Modification constatirt habe.

Auf die Pyrogallussäure wurde ich durch meinen Freund, Dr. Bungener, Chemiker, aufmerksam gemacht, nachdem ich schon zum selben Zweck verschiedene Substanzen ohne Erfolg probirt hatte.

Digitized by Google

14. Januar. Die Katze hat seit gestern nichts gefressen. Starke Parese des Rumpfes und der Extremitäten. Das Thier will gehen, kommt aber nicht vorwärts, wankt dabei beständig hin und her und fällt oft auf die eine oder andere Seite. Bei jedem unfruchtbaren Gehversuch schreit es kläglich. Nachher starkes Herzklopfen an den Bewegungen des Kopfes schon bemerkbar. Abends Erbrechen gelber flüssiger Massen.

15. Januar. Zunahme der Paralyse. Oeftere vergebliche Versuche, sich vorwärts zu ziehen.

16. Januar. Das Thier liegt auf der Seite, es reagirt noch ziemlich gut auf Reize. Erbrechen von etwas galligem Schleim.

19. Januar. Deutliche Reaction auf leichte Berührungen. Unaufhörlich regelmässige, langsame und wenig ausgiebige Schwimmbewegungen. Das Thier scheint blind, es folgt wenigstens mit den Augen keiner Bewegung und blinzelt nicht, wenn man eine Flamme ganz in in die Nähe des Auges bringt. Ausser den Schwimmbewegungen zeigt nur ein zeitweise auftretendes Zucken des Kopfes das Leben des Thieres an. An den folgenden Tagen werden die Schwimmbewegungen geringer, die Reflexerregbarkeit schwindet allmählich. Der Tod erfolgt am 22. Januar im Lauf des Morgens.

Section um 3 Uhr. Die Unterlippe trägt an der Stelle, wo der linke obere Eckzahn drückt, ein stecknadelkopfgrosses Geschwür. Sonst am Mund und Rachen nichts. Blut im etwas schlaffen Herzen und in den grossen Gefässen dunkel und flüssig. Leber sehr blutreich. Nieren anämisch; die Rinde homogen gelb, zeigt mikroskopisch eine diffuse, hochgradige fettige Entartung der Tubuli contorti. Der ganze Tractus gastrointestinalis blass, mit Ausnahme einer kurzen Strecke gegen die Ileocöcalklappe, wo die Höhe der Falten leicht hyperämisch ist.

Gehirn anämisch.

Versuch XVI.

Kräftige Katze von 3,4 kg Körpergewicht. Am 12., 15. und 18. December Einspritzung von je 2 ccm schwacher Lösung von Quecksilberdiäthyl (= 0,02) unter die Haut des Rückens.

20. December. Das Thier scheinbar normal, benimmt sich aber sehr ungeschickt beim Fangen einer Maus, die man ihr in den Käfig setzt, und braucht einige Zeit, um sie zu fassen.

21. December. 2 ccm Lösung, im Ganzen also 0,08 Quecksilberdiäthyl eingespritzt. Das Thier wehrt sich viel weniger als sonst bei der Einspritzung.

22. December. Eine Maus, die um 10 Uhr in den Käfig gebracht wird, läuft noch um 4 Uhr Nachmittags darin herum, ohne dass sich die Katze darum zu kümmern scheint. Gang normal. Leichte Schwellung des Zahnfleisches an den unteren Schneidezähnen und besonders an den Stellen, wo die oberen Eckzähne eindrücken. Keine Geschwüre. Etwas Salivation.

23. December. Katze sehr hinfällig und schwach. Sie liegt in einer Ecke des Käfigs und frisst kaum. Der Hinterkörper ist paretisch

Digitized by Google

und sinkt beim Gehen jeden Augenblick ein. Zum Gehen gebraucht das Thier hauptsächlich die Vorderfüsse, mit welchen es sich mit grosser Gewalt am Boden klammert. Dabei wackelt der Vorderkörper hin und her.

24. December. Seit gestern nichts gefressen. Die Paralyse ganz bedeutend vorgeschritten. Trotz aller Anstrengungen kann die Katze nicht mehr gehen und fällt bei den Versuchen häufig auf die Seite.

Bei jeder intendirten Bewegung sieht man den ganzen Körper hin- und herschwanken und den Kopf von rechts nach links ziemlich schnell pendelartig oscilliren. Der Athem ist etwas fötid. An der Stelle, wo die Spitze der zwei oberen Eckzähne die Mundschleimhaut berührt, sind kleine oberflächliche Geschwüre.

25. December. Die Katze liegt auf der Seite. Mit der grössten Anstrengung kann sie sich aufrichten, fällt aber gleich wieder hin. Gesicht scheinbar normal. Athmung sehr unregelmässig, jagend. Herzstoss nicht fühlbar.

27. December. Fast unaufhörlich ziemlich langsame, nicht sehr ausgedehnte Schwimmbewegungen. Von Zeit zu Zeit stösst das Thier einen lauten Schrei aus, zuckt mit dem Kopf und wirft ihn plötzlich mit offenem Maul und wie zum Beissen nach vorn. Manchmal macht es auch richtig Beissbewegungen.

Es merkt sehr wohl, wenn man es an der Haut einer Extremität kneipt, und zieht dieselbe zurück, scheint aber weder zu sehen noch zu hören. Zündet man ein Streichhölzchen vor seinen offenen Augen an und bringt es ihm ganz nahe, so bewegt es weder Augen noch Lider; es folgt auch nicht den Bewegungen des Fingers, was es vorgestern noch that. Die Pupillen reagiren gut auf Licht.

29. December. Seit vorgestern vom Morgen bis Abend unaufhörlich Schwimmbewegungen. Auf Berührungen reagirt das Thier mit convulsivischem Zucken des ganzen Körpers.

30. December. Schwimmbewegungen immer schwächer. Athmung sehr langsam.

31. December. Thier am Morgen todt vorgefunden.

Section um 11 Uhr. An der Unterlippe die schon erwähnten zwei kleinen Geschwüre auf einer erbsengrossen, blauschwarzen Wulstung der Schleimhaut. Sonst an Maul und Rachen nichts. Herz schlaff. Herzhöhle und grosse Gefässe mit dunklem, flüssigem Blut gefüllt. Nieren blutarm, die Rinde gelblich gefärbt. Mikroskopisch zeigt sich eine hochgradige fettige Degeneration der Corticalis, die sich auf sämmtliche gewundene Harnkanälchen erstreckt. Leber hyperämisch. Die Mucosa des Magens anämisch; auf derselben einige kleine oberflächliche Geschwüre. Leichte Hyperämie des Endstücks des Dünndarms und des Anfangs des Dickdarms. Peyer'sche Plaques stark markirt. In der Nähe der Klappe punktförmige Ekchymosen. Gehirn anämisch.

Es ergiebt sich zunächst aus der angeführten Versuchsreihe die schon erwähnte grosse Uebereinstimmung der mit Quecksilberdiäthyl und mit den Quecksilberäthylsalzen erhaltenen Vergiftungsbilder. Es scheint demnach nicht unwahrscheinlich, dass eine Umwandlung des

Digitized by Google

Quecksilberdiäthyls in ein Quecksilberäthylsalz im Organismus stattfindet. Jedenfalls aber brauchen wir bei der Besprechung der Vergiftungssymptome Diäthyl- und Monäthylverbindung nicht auseinander zu halten.

Das Bild der Vergiftung, wie es aus den Experimenten bei den verschiedenen Thieren hervorgeht, gestaltet sich im Wesentlichen folgendermaassen:

Nach einem auffallend langen Latenzstadium, dessen Dauer je nach Anwendung wässriger und öliger Lösung und nach der Stärke der Dose wechselt, wird das Thier zunächst auffallend ruhig, apathisch und zeigt verminderte Fresslust.

Es treten dann Symptome von Seiten des Verdauungstractus auf, Erbrechen oft von galligen, schleimigen Massen, starke, nie aber blutige Durchfälle; in einzelnen Fällen später auch mässige Stomatitis mit Schwellung, Blaufärbung und Ulceration des Zahnfleisches, Fötor, selten mit Salivation.

Hochgradige Bewegungsstörungen pflegen bei Hunden und Katzen fast gleichzeitig mit den Verdauungsstörungen aufzutreten.

Beim Kaninchen, bei welchem die fast nie fehlende Gastroenteritis symptomlos verläuft, beherrschen sie vollständig das Bild der Vergiftung. Sie bestehen in Ataxie verschiedenen Grades und in einer mehr oder minder ausgesprochenen, die Hinterbeine zuerst ergreifenden Lähmung. Dass diese centralen Ursprungs ist, geht mit grosser Wahrscheinlichkeit hervor aus den Versuchen I, III, IV und VII. Man kann weiter aus der Integrität der Gehirnfunctionen bei completer Lähmung des Hinterkörpers folgern, dass der Sitz derselben wohl im Rückenmark zu suchen ist. Inwieweit die Uncoordination der Bewegungen vom Gehirn abhängig ist, bin ich nicht im Stande zu urtheilen.

Cerebrale Symptome werden in den ersten Tagen der Vergiftung vermisst. Erst später kommen ausgesprochene Symptome von Erethismus und Tremor zum Vorschein, welche man aus Analogie mit der Quecksilbervergiftung wohl auf Störungen der Gehirnthätigkeit zurückführen darf. Kein Zweifel kann aber über die cerebrale Natur der schweren Affection der höheren Sinne (Blindheit, Verlust des Geruchsinns, vorübergehende Taubheit, Hyperästhesie des Gehörs) und der psychischen Sphäre (Wuthausbrüche bei äusserst geringfügiger Veranlassung, immer zunehmender Stumpfsinn) im Fall XIV bestehen.

Der Tod erfolgt bei der Verabreichung von hohen Dosen des Giftes durch Herzlähmung, was aus den Experimenten bei Fröschen

Digitized by Google

und Kaninchen geschlossen werden darf (Schwäche des Herzstosses, Sinken der Temperatur u. s. w.). Aus den Versuchen II und III geht hervor, dass wahrscheinlich die Musculatur des Herzens vom Gift primär afficirt wird. Ist die Dose geringer, so geht das Thier zu Grunde infolge der Ernährungsstörungen, zum Theil wohl auch infolge der Parese der Respirationsmuskeln. Dass übrigens die mitunter beobachtete Dyspnoe nicht nur von Circulationsstörungen oder von Lähmung des Muskelapparats abhängt, sondern auch rein nervöser Natur sein kann, geht mit ziemlicher Sicherheit aus dem Versuch XIII hervor.

Der constanteste, oft auch der einzige Befund bei der Leichenöffnung ist die Affection der Magendarmschleimhaut, die sich kundgiebt durch eine manchmal hochgradige Hyperämie, verbunden häufig mit Ekchymosirung, selten mit oberflächlicher Ulceration derselben. Die Localisation ist aber verschieden je nach dem Grad der Vergiftung. Bei acutem Verlauf findet man eher Magen und oberen Theil des Dünndarms afficirt, bei der chronischen Vergiftung ausser dem Magen die der Ileocöcalklappe benachbarten Darmtheile. Nur in einem Fall bei einem Kaninchen wurde der Verdauungstractus normal gefunden.

Hyperämie der Leber wurde ziemlich häufig, der Nieren selten angetroffen; sie kamen aber ebensowohl bei acuter, wie bei chronischer Vergiftung vor; eine Gesetzmässigkeit konnte nicht aufgefunden werden.

Nur bei chronischer Vergiftung und ausschliesslich bei Kaninchen, dann aber constant, fand sich die von Saikowsky[1]) zuerst beobachtete Kalkablagerung in zerstreuten Büscheln von geraden Harnkanälchen der Nierenrinde.

In den Nieren der Hunde und Katzen war kein Kalk nachzuweisen, dagegen wurde häufig Hämorrhagie in den Glomeruli constatirt. Ausserdem in drei Fällen hochgradige Verfettung der Rinde. Die übrigen Organe boten nichts Besonderes. Namentlich wurde in den chronischen Fällen keine Verfettung des Herzmuskels aufgefunden, worauf mit Rücksicht auf die Angaben von Heilborn[2]) über deren häufiges Vorkommen bei der Quecksilbervergiftung regelmässig geachtet wurde. Vielleicht wäre noch hervorzuheben, dass ich einige

1) Vergleiche hierüber ausser Saikowsky l. c. Rosenbach, Zeitschrift für rationelle Medicin. Nr. 33, 36 und Prévost, Revue méd. de la Suisse rom. 1882 und 1883.

2) Experiment. Beiträge zur Wirkung subcutaner Sublimatinjection. Dieses Archiv. VIII. Bd. S. 361.

Digitized by Google

Mal ziemlich lange nach dem Tode das Blut schwarz und noch flüssig in den Herzhöhlen und den grossen Gefässen vorfand.

Das Bild der Quecksilberäthylvergiftung beim Thier, wie wir sie jetzt kennen gelernt haben, zeigt die grösste Analogie mit demjenigen der Quecksilberdimethylvergiftung in den zwei berühmt gewordenen Fällen von Vergiftung mit einem Organoderivat des Quecksilbers. Es dürfte daher nicht uninteressant sein, diese hier etwas näher zu betrachten.

Ich werde in Folgendem eine abgekürzte Uebersetzung der Krankengeschichten der beiden englischen Chemiker geben, wie sie von Dr. Edwards im 1. und 2. Band der „St. Barth. Hospital Reports" mitgetheilt sind.

I. Fall. C. U., 30 Jahre alt, ein wohlgenährter Mann von angenehmem Aeusseren, wird am 3. Februar 1865 ins Hospital aufgenommen. Er ist ein Deutscher, wohnt aber seit 5 Jahren in England und ist Assistent am Laboratorium des St. Bartholomeus Spitals.

Als Kind litt er an Epilepsie und war dann mit Ausnahme von Syphilis bis vor 6 Jahren gesund. Damals hatte er einen, vor 3 Jahren wieder zwei rasch sich folgende epileptische Anfälle, welche keine Folgen hinterliessen. Während der letzten 3 Monate war er mit der Darstellung von Quecksilberdimethyl beschäftigt und hatte während dieser Zeit über Sehstörungen zu klagen. Mit dem Augenspiegel konnte man nichts Anormales entdecken. Vor einem Monat kam wieder ein epileptischer Anfall. Patient blieb 2 Stunden bewusstlos und wurde nach Hause transportirt. Nach 2 Tagen konnte er bereits seine Beschäftigung aufnehmen, obwohl Sprachstörungen seit der Zeit nicht vollständig gewichen sind und sein Allgemeinbefinden nicht mehr so gut wurde, wie vorher. Seit 2 Tagen fühlt er Taubsein in den Händen, er ist von Taubheit betroffen und fühlt sich sehr schwach. Das Zahnfleisch ist wund. Diese Symptome haben bis heute zugenommen.

Bei der Aufnahme (3. Februar 1865) sieht der Patient ziemlich schläfrig aus, die Pupillen sind leicht dilatirt, die Haut heiss und trocken. Puls 86, leicht zusammenzudrücken. Zunge belegt, feucht. Appetit vermindert, kein besonderer Durst. Stuhl gewöhnlich angehalten. Im Urin Eiweiss und Cylinder.

Der Kranke hat die letzte Nacht schlecht geschlafen, aber nicht delirirt. Er klagt über allgemeine Schwäche, kann ohne fremde Hülfe nicht aufrecht stehen und hat das Gefühl von grosser Kälte in den Füssen, trotzdem sie warm anzufühlen sind. Arme und Beine bewegt er langsam und mit einiger Schwierigkeit. Keine Sensibilitätsstörung. Die Stimme ist undeutlich, Patient ist taub. Er klagt nicht über Kopfschmerzen. Das Zahnfleisch ist etwas geschwollen und bei Druck schmerzhaft.

Die Taubheit nimmt an den folgenden Tagen zu, die Kraft in den Händen ab. Am 5. Februar versteht er kaum, was man ihm sagt. Im Urin viel Eiweiss und Nierenepithelien.

Digitized by Google

Am 6. Februar. . . . Die Finger werden in einer eigenthümlichen Weise zusammengepresst und gestreckt . . . Die Nächte sind sehr unruhig. Patient wird blödsinniger und soporöser. Die Taubheit nimmt zu; er antwortet am 7. Februar mit Ja auf alle Fragen. Am 8. Februar versteht er zweifellos nicht mehr, was man ihm sagt. Sein Athem ist fötid und zeigt ganz evident den Charakter des Foetor mercurialis. Sensibilität erhalten. Puls sehr klein und schwach. Zunge belegt. Zahnfleisch schwammig geschwollen. In der Nacht vom 8. zum 9. Februar war Patient so aufgeregt, dass man ihm die Hände ans Bett binden musste. Seit dem 7. kein Stuhl. Den sehr übelriechenden Urin lässt er ins Bett.

Er liegt da, murmelt incoherentes Zeug vor sich hin und verweigert jede Nahrung. Bei einem Versuch, ihn zum Trinken zu zwingen, wirft er sich hin und her und wird ganz rasend . . .

10. Februar. In der Nacht war Patient wieder sehr aufgeregt. Diesen Morgen liegt er meist ganz ruhig in einem halb comatösen Zustand; nur von Zeit zu Zeit richtet er sich plötzlich auf und schreit unsinnig. Er scheint sich leicht zu bewegen und auf keiner Seite gelähmt zu sein. Leerer Gesichtsausdruck; Pupillen weit. Sein Athem und sein Körper verbreiten einen sehr schlechten Geruch. Man verlegt ihn in ein anderes Zimmer, da er durch seinen Lärm die anderen Kranken stört.

11. Februar. Der Kranke ist im Ganzen etwas ruhiger als gestern, trotzdem er noch öfters versucht, sich im Bett aufzurichten, und incoherentes Geschrei ausstösst. Die Athmung ist eigenthümlich. Sie scheint manchmal während einigen Secunden ganz aufzuhören und wird dann wieder rasch und stertorös.[1]) . . . Beim Versuch zu sitzen, starrt er vor sich hin. Er bewegt jetzt die linke Seite nicht; das linke Hand- und Kniegelenk sind ziemlich steif. Das Knie beugt er nie von selbst. Man kann es nur unter Anwendung einer grossen Kraft etwas biegen . . .

12. Februar. Patient sehr blass und collabirt, die Augen suffundirt . . . Er liegt mit halbgeöffneten Augen und Mund. Er ist ohne Zweifel schwächer, viel ruhiger, stöhnt aber noch hier und da. Kein Gefühl und keine Beweglichkeit in dem linken Bein, welches gestreckt, im Kiegelenk steif und mit dem Fuss leicht nach innen gedreht daliegt. Die Sensibilität hat in der linken Hand ebenfalls abgenommen.

13. Februar. Stertoröses Athmen. Etwas Reflexerregbarkeit des linken Beines.

Dieselben Verhältnisse bestehen bis zum Tod am 14. Februar um 11 h. 30 m. Morgens.

Die 18 Stunden nach dem Tod ausgeführte Section ergiebt ausser Ungleichheit der Pupillen im Wesentlichen Injection der äusseren Fläche der Dura mater, starke Congestion der Pia und der grauen Substanz des Gehirns (in der Pia, besonders links, zahlreiche weisse Flecke). Hyperämie der Nieren und der Leber.

II. Fall. T. S., 23 Jahre alt, wird am 25. März 1865 ins Hospital aufgenommen. Er wohnt in Dalston und fungirt seit den letzten zwölf Monaten als Assistent im Bartholomeus-Spital. Während der vier letzten Monate fühlt er sich unwohl. Im Januar war er etwa 14 Tage lang

1) Also wohl Cheyne-Stokes'sche Athmung.

Digitized by Google

mit der Darstellung des Quecksilberdimethyls beschäftigt, hatte aber seitdem weder mit dieser noch mit einer anderen Quecksilberverbindung zu thun. Während der Krankheit des anderen Assistenten (Anfang Februar) fühlte er sich niedergeschlagen und klagte über Wundsein des Zahnfleisches und Lockerung der Zähne; ausserdem über Sehstörungen. Die Augen waren roth und empfindlich, er hatte Schwindel, Brechreiz und erbrach grünliche, wässrige Massen. Nach 14 Tagen ging es mit den Augen besser. Im Anfang dieses Monats (März) kam aber die Verdunklung des Gesichts wieder, er konnte nur mit Mühe lesen und musste jetzt wegen zu grosser Schwäche beim Gehen seine Arbeit aufgeben. Sein Geschmack nahm ab, es schmeckte ihm alles einerlei. Seine Zunge wurde empfindungslos, sein Zahnfleisch wund. Man bemerkte, dass er sehr oft spie und seinen Mund abwischte. Nach 2—3 Tagen nahm die Empfindungslosigkeit der Zunge ab. Seit 1 Woche etwa hat er das Gehör vollständig verloren und klagt über Taubsein der Hände; die Füsse werden seit 3—4 Tagen ebenfalls befallen. Vor 5 Tagen wurde er auf einige nicht durch Medicin erzielte Ausleerungen ohnmächtig und blieb etwa 20 Minuten besinnungslos, während welchen er viel schnarchte. Die Schwäche nimmt seit dem 1. beständig zu.

Patient ist ein schön gebauter Mann von zartem Aussehen. Sein Gesichtsausdruck ist etwas blöd, er scheint sich aber Rechenschaft darüber zu geben, was um ihn geschieht. Die Wangen sind einmal roth, einmal blass, die Augen umringt, die Pupillen weit, aber gut reagirend; Conjunctivae etwas injicirt, Sclerae leicht icterisch. Weder Ptosis noch Strabismus. Die Athmung ist normal (20). Die Haut trocken und heiss, die der Hände und Füsse kalt. Puls (60) regelmässig, voll. Lippen trocken, Zahnfleisch etwas locker und weisslich; Zunge gut beweglich, feucht, auf dem Rücken weisslich belegt. Der Geruch des Athems erinnert sehr an denjenigen des ersten Falls. . . . Appetit ziemlich gut, Durst vor einiger Zeit sehr stark, jetzt nicht mehr. Seit dem 20. kein Stuhl. Urin in normaler Menge secernirt, etwas hell, 1011 schwer, ohne Eiweiss. Patient klagt über keinerlei Schmerzen und hat keinen Schwindel. Er hat einen schlechten und wie kupfernen Geschmack im Mund. Am Körper kein Ausschlag. Das Abdomen ist nicht aufgetrieben, die Speicheldrüsen nicht geschwollen. Er beherrscht seine Sphinkteren. Die Sehkraft hat etwas abgenommen, ist aber beiderseits gleich; das Gehör scheint vollständig verschwunden zu sein. Sehr starke Geräusche, selbst wenn man sie ganz nahe an seinem Ohr producirt, werden nicht vernommen. Sprache, Geschmack und Geruchsinn haben auch sehr gelitten. Die Sensibilität ist geringer als normal, obwohl der Kranke es fühlt, wenn man ihm Hand oder Fuss berührt. Letztere scheinen ihm heiss, obwohl sie sich kalt anfühlen. Er kann seine Glieder gut, jedoch nur langsam bewegen; kann nur unvollkommen greifen und braucht einige Zeit, um die Hände zuzudrücken. Die Kraft in beiden ist gleich. Seine Zehen sind nicht contrahirt. Bei seiner Aufnahme soll er, als man ihn im Saal führte, die Beine nachgeschleift haben.

26. März. Patient hört nichts, aber antwortet genau den Fragen, die man ihm schriftlich stellt. Die Aussprache beim Antworten ist sehr unvollkommen.

Digitized by Google

29. März. Patient scheint seine Hand nicht mehr direct auf den Punkt dirigiren zu können, welchen er erreichen will. Er kann noch Gegenstände fassen, aber sehr unvollständig.

3. April. . . . Die Intelligenz scheint abgenommen zu haben. Leichte Salivation. Seit dem 31. März kein Stuhl. Die Blase beherrscht er, er schläft gut und nimmt seine Nahrung.

7. April. In den letzten Tagen konnte Patient nur schwer ohne Hülfe im Bett sitzen, heute ist es ihm ganz unmöglich. Er schluckt mit einiger Mühe.

10. April. . . . Er ist noch sehr taub und kann nicht sprechen, aber Gesicht und Geschmack scheinen jetzt normal. Empfindung und Bewegung in Händen und Füssen sehr herabgesetzt. Er kann noch nicht seine Hand nach einem Gegenstand richten und greift unvollkommen . . .

12. April. Den Urin lässt er unter sich.

24. April. Patient sieht schlechter aus und wird nach und nach mager. Haut leicht icterisch. Er bewegt die Arme ohne Zweck und in einer ganz idioten Weise. Die Kraft nimmt ab, die Zehen sind mehr contrahirt, die Beine werden schwerer bewegt. Nach und nach scheint die Sensibilität und die Motilität der Glieder zu verschwinden. Er nimmt die ganze Nahrungsmenge, aber schluckt schwerer. Haut manchmal auf der einen Seite kalt, auf der anderen warm. Puls im Allgemeinen in der Nähe von 68, von guter Fülle. Er kann die Zunge nicht herausstrecken. Der Stuhl regelmässiger. Der Urin geht ins Bett, ist 1017 schwer, alkalisch, enthält Krystalle von Tripelphosphat, aber kein Eiweiss.

27. April. Während der letzten 2 Tage war Patient viel aufgeregter, manchmal sogar heftig; schrie laut, rief mit starker Stimme allerlei Unverständliches aus, oder lachte auch und schrie untereinander in einer ganz idioten Weise. Manchmal versucht er aus dem Bett zu steigen, dann wieder beruhigt er sich, bleibt apathisch im Bett liegen, gewöhnlich die Beine angezogen. Berührt man die Füsse, so fangen sogleich heftige Bewegungen der Beine an. Er ist tauber als je, scheint aber vollständig bei sich und versucht öfters zu sprechen. Seine Bewegungen gleichen sehr denen, welche beim ersten Kranken beobachtet wurden . . .

12. Mai. Patient schwächer und magerer; schluckt schwieriger und verweigert die Nahrung. Er sieht vollständig blödsinnig aus, obwohl er manchmal die Personen zu erkennen scheint. Die heftigen Bewegungen seiner Glieder fahren fort und steigern sich sehr, wenn man die Füsse leicht berührt. Beim Versuch zu sprechen, gelingt es ihm nur einige unzusammenhängende Laute hervorzubringen. Während der letzten Tage hatte er doppelseitige Conjunctivitis mit schleimig-eitrigem Ausfluss. Die Exspirationsluft immer übelriechend. Zahnfleisch etwas geschwollen und schwammig. Alle Ausleerungen unwillkürlich. Haut am Sacrum roth, aber nicht ulcerirt.

4. Juni. Patient erkennt Niemanden mehr. Er ist vielleicht etwas weniger heftig, obwohl er oft noch seine Glieder in allen Richtungen schleudert unter Lachen, Schreien und Heulen. Die Conjunctivitis etwas gebessert.

Digitized by Google

4. Juli. Statu quo. Nur nimmt Patient jetzt seine Nahrung gern und ist etwas fetter geworden. Er ist aber vollständig blödsinnig, erkennt Niemanden, ist taub und kann kein Wort sagen. Er murmelt, schreit, lacht, ist oft heftig und bewegt seine Glieder in einer convulsivischen Weise. Manchmal schläft er gut, oft ist die Nacht unruhig... Gewöhnlich Verstopfung. Die Ausleerungen stets unwillkürlich.

In diesem Zustand verharrt er bis einige Tage vor seinem Tod, welcher am 7. April 1866 infolge von Pneumonie eintritt. Manchmal trat vorübergehende Besserung ein, dann ging es wieder schlechter. Im Ganzen variirten aber die Symptome sehr wenig.

Die Ergebnisse der 40 Stunden nach dem Tod ausgeführten Section sind kurz folgende:

Hochgradige Abmagerung. Allgemeine Anämie. Ein geringer Grad von Ungleichheit der Pupillen.

Die Gehirnwindungen etwas vertieft, im Arachnoidealsack eine bedeutende Menge Cerebrospinalflüssigkeit. Leichte Röthung der grauen Substanz. Die Arachnoidea über dem Kleinhirn etwas trüb. Gewicht des Gehirns und Rückenmarks 41 Unzen.

Ausser den Erscheinungen der Pneumonie finden sich noch starke Dilatation des Magens, etwas Hyperämie des Dünndarms, in den Nieren grosser Blutreichthum der Pyramiden, allgemeine Volumzunahme der Rinde; diese zeigt hyperämische Punkte und Striche und ist mit kleinen Flecken gesprenkelt. Hyperämie des Nierenbeckens und der Nierenkelche.

Von den zwei Krankengeschichten ist besonders die zweite interessant, einmal, weil der Fall reiner ist und der Vergiftete nicht, wie im ersten Fall, schon mit Epilepsie und Syphilis behaftet war, dann aber wegen der langen Dauer und dem späten Auftreten der Vergiftung nach so kurzer Einwirkung des Giftes. Die Symptome sind übrigens bei Beiden im Wesentlichen dieselben. Nach einer langen Periode des Unwohlseins, während welcher Mattigkeit, allgemeine Schwäche, Schwindel, leichte Verdauungs- und vorübergehende Sehstörungen die einzigen Symptome bilden, stellt sich in beiden Fällen ziemlich plötzlich die schwere Affection des Centralnervensystems ein, in der Form eines von maniakalischen Anfällen unterbrochenen, rasch zunehmenden Blödsinns, mit schweren Störungen der höheren Sinne, speciell des Gehörs, und allgemeiner Parese. Die Sensibilität scheint im Ganzen weniger zu leiden; Tremor ist vorhanden, seine Form scheint aber nach der Beschreibung von der gewöhnlichen Form des Tremor mercuriale etwas abzuweichen. Erethismus ist nur angedeutet. Als sonstige Symptome des Mercurialismus finden sich im Fall von acuter Vergiftung die Nephritis, in beiden die Affection der Mundschleimhaut. Auf die halbseitige Anästhesie

Digitized by Google

und die Hemiparese mit Contracturen[1]) im 1. Fall möchte ich wegen der erwähnten anamnestischen Daten kein allzu grosses Gewicht legen. Von Interesse ist noch das Vorkommen von Uncoordination der Bewegungen und von Conjunctivitis im 2. Fall.

Der Vergleich dieser Krankengeschichten mit den Ergebnissen meiner Versuche bei Hunden und Katzen lässt eine grosse Analogie zwischen denselben erkennen und wird man schwerlich ein Krankheitsbild finden, welches, von der menschlichen auf die thierische Pathologie übertragen, so gut übereinstimmt, wie es für den 2. Fall von Vergiftung, verglichen mit dem Thierversuch Nr. XIV, der Fall ist.

Beiderseits sehr langes Latenzstadium von einigen Wochen Dauer, während welcher nur weniger bedeutende und bald sich bessernde Symptome auftreten, dann ziemlich plötzlich Hereinbrechen der schweren Nervenaffection, die bald ihre furchtbare Höhe erreicht. In beiden Fällen dienen die Psyche und die höheren Sinne dem Gift als Hauptangriffspunkt, während die animalischen Functionen weniger darunter zu leiden haben und erst nach längerem Siechthum unter Abmagerung und leichteren chronischen Verdauungsstörungen der Tod erfolgt.

Während beim Menschen die Taubheit neben den Seh- und Geruchstörungen besonders hervortritt, spielt beim Hund die Blindheit die Hauptrolle. Der Tremor scheint, soviel sich nach den spärlichen Angaben des englischen Autors urtheilen lässt, bei beiden denselben Charakter gezeigt zu haben; beiderseits haben wir auch Symptome von Erethismus, beim Hunde nur markirter.

Der Stumpfsinn hält bis ans Ende an, während der nur beim Menschen spontane und gut ausgeprägte Zustand von maniakalischer Aufregung sich nach und nach legt. Andere beim Menschen auftretende Symptome, die Stomatitis und die Conjunctivitis, findet man bei anderen Versuchsthieren unter den Nummern XIII, XV und XVI aufgezeichnet.

Die eine Frage wäre, denke ich, erledigt und der Beweis geliefert, dass nicht in der Aggregatform des Giftes die Ursache der

---

1) Dass derartige Erscheinungen auch beim Mercurialismus, wenn auch sehr selten, vorkommen, beweisen die Fälle von Kussmaul (Lähmung einzelner Gliedmassen. Mercurial. S. 130 und 283—284), von Feinsberg (Fall von mässigem Tremor mit Hemiparese, Alalie und Taubheit. Inaug.-Diss. Erlangen 1878), von Jean (Ausgesprochene Hemiparese der linken Seite, in einem zweiten Fall starke Hemianästhesie der rechten, mitgetheilt in Hallopeau, Du mercure.). — Contracturen werden von Raymond erwähnt (L'intoxication mercur. aux mines d'Almaden. Progrès médical. 1884. p. 1017).

Digitized by Google

Verschiedenheit des Bildes der Quecksilbervergiftung und der Vergiftung durch Quecksilberdimethyl liegt, dass vielmehr in den ziemlich gleichwirkenden Methyl- und Aethylverbindungen die Art der Bindung des Quecksilbers im Molekül die Unterschiede in der Wirkung bedingt, die wir jetzt etwas näher betrachten wollen.

Mit der grössten Uebereinstimmung stellen alle Experimentatoren im Vordergrund der acuten Quecksilbervergiftung bei Thieren die Gastroenteritis und als den constantesten Befund bei der Section die gewöhnlich bis zur Diphtherie sich steigernde Entzündung des Dickdarms. Im auffallenden Gegensatz verursacht das Quecksilberäthyl eine nur mässige und bei acuter Vergiftung in der Regel auf Magen und Dünndarm beschränkte Entzündung des Digestionstractus. Das frappanteste und nie fehlende Symptom der acuten Quecksilberäthylvergiftung bildet dagegen die nach Quecksilbervergiftung bei den gewöhnlichen Versuchsthieren kaum je beobachtete aufsteigende Lähmung[1]) bei freibleibendem Bewusstsein und Sensibilität.

Nach den Versuchen von Balogh-Kalman scheint beiden Giften gemeinsam zu sein die Nephritis und die Salivation. Letztere Erscheinung sah ich bei sehr acuter Vergiftung nur im Versuch VI auftreten; Eiweiss habe ich in den ersten Tagen im Urin nie gefunden. Die Eigenschaft beider Gifte, bei acutester Vergiftung durch Herzlähmung[2]) zu tödten, theilen sie mit einer ganzen Reihe anderer Substanzen und hat durchaus nichts Charakteristisches.

Das Bild der acuten Quecksilberäthylvergiftung differirt sehr wesentlich von dem der acuten Quecksilbervergiftung.

Bei einer sich auf mehrere Tage erstreckenden Quecksilberäthylvergiftung kommen schon Symptome zum Vorschein, für welche man das Quecksilber verantwortlich machen kann.

Erethismus macht sich in der beim Thier gewöhnlichen Form der Schreckhaftigkeit geltend, es treten Munderscheinungen auf, als Schwellung und leichte Ulceration des Zahnfleisches, Salivation und Foetor mercur., relativ häufig auch deutlicher Tremor.

Daneben aber währen die Symptome von Lähmung und Ataxie

---

1) Beim Menschen ist ein einziger, schwer zu deutender Fall von Paralysis ascendens acuta nach Sublimat von Ketli in Orvos Hetil. mitgetheilt worden. Refer. im Jahresbericht der Pharm. 1878. S. 586. Sonst tragen die seltenen mercuriellen Lähmungen mehr den Charakter eines cerebralen Leidens.

2) Von Mering, Ueber die Wirkung des Quecksilbers.... Dieses Archiv. XIII. Bd. S. 86 ff.

Digitized by Google

fort, oder auch sie entwickeln sich erst jetzt; als kaum durch das Quecksilber bedingt wäre weiter zu nennen der nach Kussmaul[1]) und Baaz[2]) beim Mercurialismus des Menschen sehr seltene Icterus (Versuch XIX), welcher, soweit mir bekannt, auch beim Thier noch nie bei der Quecksilbervergiftung beobachtet wurde. Die Conjunctivitis, wie sie beim Menschen und beim Hund vorkam, kann eher noch auf Quecksilberwirkung zurückzuführen sein[3]); ebenso in den Versuchen XIII und XIV die Dyspnoe[4]). Interessant ist noch die Abneigung des Versuchsthieres Nr. XIV gegen Fleisch, ein Symptom, welches bei Quecksilberarbeitern häufig vorkommen soll (Roussel, Kussmaul). In diesem Stadium der Vergiftung trifft man auch schon bei der Section die für das Quecksilber charakteristische Hyperämie in der Umgebung der Ileocöcalklappe und die Kalkniere; letztere bei Anwendung der wässrigen Lösung von Quecksilberäthylsulfat bereits am 3.—4. Tage.

Nach einigen Tagen trifft man bei mit Quecksilberäthyl vergifteten Thieren ein Gemisch von dem Quecksilber gehörigen und demselben fremden Symptomen.

Die der Quecksilbervergiftung fremden Symptome sieht man längere Zeit noch fortwähren und sich selbst steigern, nachdem die bekannten Symptome der Quecksilbervergiftung zum Vorschein gekommen sind.

Bei meinen Versuchsthieren trat meist um diese Zeit der Tod ein. Ist dies jedoch nicht der Fall (Vergiftung beim Menschen; Thierversuch Nr. XIV), so gestaltet sich das Endbild der Vergiftung nicht anders als beim chronischen Mercurialismus, oder wenigstens es treten bei der Vergiftung mit den Organoderivaten des Quecksilbers keine beim Mercurialismus unbekannte und völlig neue Symptome auf. Man hat dann als Grundcharakter der Vergiftung einen Zustand von Kachexie und von hochgradiger körperlicher und geistiger Schwäche, wie er häufig genug neben geringen Munderscheinungen

---

1) Mercurialismus. S. 300.

2) Beobacht. über die beim Quecksilberwerke in Idria u. s. w. Wiener med. Presse. 1886. S. 948.

3) Conjunctivitis ist von Overbeck (Mercur. u. Syphilis) und von O. Schmidt (Beiträge zur Elim. des Hg. .... Inaug.-Diss. Dorpat 1879) bei der experimentellen Vergiftung beobachtet worden. Fälle beim Menschen sind von Kussmaul (l. c. S. 207 und 215) u. A. citirt.

4) Vorkommen von asthmat. Anfällen beim Mercurialismus. Kussmaul, l. c. S. 285. Ueber Kurzathmigkeit der Knappen in den Quecksilberwerken. — Roussel, Lettres d'Espagne in Union médic. 1848. S. 439 und Baaz, l. c.

Digitized by Google

beim chronischen Mercurialismus des Menschen und auch des Thieres beobachtet wurde.[1]) Während aber solche Zustände bei der Hydrargyrose immerhin mehr zu den Raritäten gehören, scheinen sie bei der organometallischen Vergiftung mit die Regel zu bilden und sind ausser den zur Charakteristik sehr wichtigen Erscheinungen des Tremors und der Stomatitis noch durch Symptome complicirt, welche beim Quecksilber als äusserst selten bezeichnet werden müssen, von einigen Autoren sogar negirt worden sind.

Dass jedoch Hallucinationen, Delirien und maniakalische Anfälle, ferner schwere Affectionen des Gesichts und der anderen Sinne unter dem Einfluss des Quecksilbers auftreten können, geht aus einer Reihe von älteren und neueren Beobachtungen unzweifelhaft hervor, und bietet uns namentlich das unübertroffene Werk Kussmaul's reichliche Gelegenheit, uns auch auf diesem Gebiet zu orientiren.

Häufig finden wir bei Kussmaul aufgezeichnet Sehstörungen, entweder als Verdunklung des Gesichts oder als Flimmern, Flammen vor den Augen; in einem Fall blieb laut Anamnese (l. c. S. 283) eine Spiegelbelegerin 6 Wochen lang fast vollständig blind und erholte sich nur nach und nach von der schweren Erkrankung, welche ausserdem noch in heftigem Tremor, grosser geistiger Schwäche mit Hallucinationen, Delirien und Aphonie bestand.

Schwerhörigkeit und Ohrensausen finden wir ebenso häufig, wenn nicht noch häufiger, in den von Kussmaul mitgetheilten Krankengeschichten erwähnt. Die Sprache ist oft langsam und erschwert; Stottern ist nicht selten.

Nach diesen Ergebnissen und einzelnen neueren Beobachtungen von Gehör- und Sehstörungen beim Mercurialismus[2]) kann man um so mehr einigen älteren Angaben über Cophosis und Amblyopie bis Amaurose Glauben schenken, als es sich nur um Unterschiede im Grad der Affection handelt und man bei der unsinnigen Gebrauchsweise des Quecksilbers in früheren Zeiten eher Gelegenheit hatte, schwere Nervenzufälle zu beobachten.[3])

---

1) Vergleiche hierüber in Roussel's Lettres d'Espagne (Union méd. 1848) die Schilderung derartiger Zustände bei den in Almaden unter dem Namen Modorros bekannten Kranken, ferner Kussmaul, Baaz u. A. Die Symptomatologie des chronischen Mercurialismus bei Thieren siehe bei Overbeck u. A.

2) Feinsberg a. a. O. (Fall von Taubheit und Alalie bei Tremor merc.). Wising in Nord. med. Ark. Vol. XII. p. 17. 1880. Refer. in Schmidt's Jahrb. (Tremor mit Amblyopie u. s. w.).

3) Von älteren Autoren wird das Quecksilber mit grosser Uebereinstimmung beschuldigt, taub und blind zu machen (Avicenna, Bened. Vict. u. s. w.). Besonders interessant ist folgender Passus aus Albugerig (citirt in Kussmaul S. 42),

Digitized by Google

Von Störungen der Sensibilität sind Ameisenkriechen, ein Gefühl von Taubheit in den Händen, zuweilen in den Beinen, Erscheinungen, über welche nach Kussmaul (l. c. S. 242) die Kranken häufig klagen; dreimal konnte ein erheblicher Grad von Anaesthesia tactus mit dem Tasterzirkel (S. 168, 174 u. 251), zweimal Analgesie nachgewiesen werden.

Was die psychischen Störungen, die Hallucination u. s. w. angeht, kann ich mich auf folgende Sätze aus Kussmaul's Werk berufen: „Sobald die Dunkelheit eintritt, verfallen viele Kranke in Hallucinationen des Gesichts, welche durch den grössten Theil der Nacht fortwähren können. . . . Bisweilen stellt sich völliges Delirium mit Verwirrung des Verstandes ein, welches auch bei Tage fortwährt. . . . Die Aufregung kann sich bis zu Zerstörungsausbrüchen steigern" (Seite 243).

Und weiter (S. 246):

„Führt der Tremor merc. als solcher zum Tode, so scheint es nach diesen wenigen genaueren Beobachtungen (6 Fälle von Beckers, Bamberger, Fronmüller, Koch und Pleischl) in der Regel zu Delirien zu kommen, seltener bleibt das Bewusstsein erhalten, bei langsamerem Verlaufe kann sich ein Zustand von Blödsinn entwickeln. . . . Die Schliessmuskeln des Mastdarms und der Harnblase, welche bisher dem Willen Gehorsam geleistet, kündigen ihn zuletzt auf."

Ich bin auf diese Fragen etwas näher eingegangen, weil es mir darauf ankam zu zeigen, wie für die letzte Periode der chronischen Vergiftung mit den Organoderivaten des Quecksilbers nicht nur die einzelnen Symptome, sondern der ganze Habitus der Vergiftung sich beim chronischen Mercurialismus wiederfinden lassen.

Nach dem Vorhergehenden haben wir wohl ein Recht, zu behaupten, dass bei den chronischen Fällen von Vergiftung mit Organoderivaten des Quecksilbers schliesslich nur Symptome des chronischen Mercurialismus mit Prädominiren der sensorischen und psychischen Störungen vorkommen.

Bemerkenswerth ist, dass in den Fällen von Vergiftung mit Quecksilberdimethyl beim Menschen selbst in der ersten Periode

---

von welchem Kussmaul vermuthet, dass er im 10. Jahrhundert lebte: „Suffitum tamen (argentum vivum) maximopere est noxium. Liberalior si quidem ejus usus, potissimum nervis est inimicissimus, resolutionem, quam Graeci παράλυσιν vocant, excitat, sensum et motum perdit, omnes enim sensus praesertim visum et auditum laedit: . . ."

Digitized by Google

keine Symptome auftraten, welche mit Sicherheit auf die ganze Verbindung zurückgeführt werden können.

Ueber das Verhalten des Quecksilberäthyls im Organismus.

Aus dem Vergleich der Quecksilbervergiftung mit derjenigen mittelst Organoderivaten des Quecksilbers lässt sich mit ziemlich grosser Wahrscheinlichkeit der Schluss ziehen, dass letztere im Organismus sich nur langsam zersetzen und sich, wie gegen die Reagentien des Chemikers, so auch gegen die lebenden Gewebe sehr widerstandsfähig erweisen. Das Quecksilberäthyl würde sich dann im Organismus etwa ähnlich verhalten, wie nach Schmiedeberg[1]) die von Schulz[2]) gegenüber Bunsen, und Schmidt und Chomse als giftig erkannte Kakodylsäure, während andere organometallische Derivate, wie die Blei- und Zinnäthylverbindungen nach Harnack[3]) und White[4]) im Organismus sofort zerfallen sollen.

Nun ist aber über die Schicksale der Organoderivate im Organismus bei keinem derselben etwas Positives bekannt. Das Thatsächliche auf diesem Gebiet beschränkt sich auf den von Harnack[5]) geführten Beweis, dass bei den Versuchsthieren kein Bleiäthyl in Harn übergeht, und auf die von Schulz (l. c.) gemachte Wahrnehmung des Geruchs des Kakodyloxyds bei der Leichenöffnung von mit Kakodylsäure vergifteten Thieren. Es schien mir unter diesen Umständen doppelt interessant, das Schicksal der Quecksilberäthylverbindungen im Organismus weiter zu verfolgen.

Prümers in seiner öfters schon citirten Arbeit macht die Angabe, dass der Harn der mit Aethylsublimat vergifteten Thiere keine Quecksilberäthylverbindung mehr enthält. Die Thatsache scheint richtig zu sein; er musste aber bei seiner Trennungsmethode unbedingt zum entgegengesetzten Schluss gelangen. Zur Trennung von Sublimat und Aethylsublimat benutzt er nämlich die Destillation. Das Sublimat als „nicht flüchtige Quecksilberverbindung“ (S. 19) soll im Rückstand bleiben und im Destillat nicht nachzuweisen sein (S. 11—12), während das Aethylsublimat, sei es in reiner Lösung, sei es mit organischen Flüssigkeiten gemischt, in dem Destillate auf elektrolytischem Wege nachweisbar ist.

1) Dieses Archiv. XX. Bd. S. 205.

2) Untersuchungen über As-Verbindungen. Dieses Archiv. XI. Bd. S. 131.

3) Die Wirkungen des Bleies auf den thierischen Organismus. Dieses Archiv. IX. Bd. S. 152.

4) Ueber die Wirkg. des Zinns. Dieses Archiv. XIII. Bd. S. 53.

5) l. c. S. 160.

Digitized by Google

Nun stehen die Erfahrungen Prümers in dieser Beziehung sehr im Widerspruch mit den Angaben, die sich in allen Lehr- und Handbüchern der Chemie finden.

Im Berzelius[1]) schon ist die Rede von dem unangenehmen Geruch, den die Dämpfe einer siedenden Lösung von Sublimat wegen der Flüchtigkeit der Verbindung verbreiten, und wird angegeben, dass auch beim Destilliren einer alkoholischen Sublimatlösung Quecksilber im Destillat nachzuweisen ist. In der letzten Zeit hat dann Mayer[2]) sehr genaue quantitative Versuche angestellt über die Flüchtigkeit des Sublimats beim blossen Eindampfen im Wasserbad. Auch von mir angestellte Versuche ergaben stets eine sehr starke Quecksilberreaction im Destillat einer Lösung von Sublimat, sei es von rein wässriger, neutraler oder saurer Lösung, sei es von einer sauren oder alkalischen in Gegenwart von organischen Substanzen.

Zudem ist hervorzuheben, dass Prümers sich mit der Verquickung des Goldstäbchens zu begnügen scheint (S. 11) und nicht die schon von Schneider (1860) empfohlene Controle des Erhitzens im Röhrchen und der Jodidbildung in Anwendung zieht.

Nach vielen Vorversuchen, die nicht zum Ziele führten, gelang es mir eine, wie mir scheint, einwurfsfreie Methode des Nachweises des Quecksilberäthyls neben dem Quecksilber auch in Gegenwart von organischer Materie zu finden.[3])

Diese Methode fusst auf dem verschiedenen Verhalten der Quecksilberäthylsalze und des Sublimats gegen Reductionsmittel, wie Zinnchlorür, phosphorige Säure, welche Quecksilberäthylchlorid nicht angreifen, Sublimat aber vollständig reduciren zu Calomel und metallischem Quecksilber, und auf der Eigenschaft des Aethers, Quecksilberäthylchlorid aus einer wässrigen Lösung aufzunehmen, während

---

1) Traité de Chimie. Paris 1847. Tom. IV. p. 197.

2) Stricker's med. Jahrbücher. 1877. S. 29.

3) Aus den Vorversuchen will ich nur einige Resultate auslesen, die für die Kenntniss der Quecksilberäthylsalze förderlich sein können.

Quecksilberäthylsalze, mit kaustischen oder kohlensauren Alkalien versetzt, geben bei der Destillation stets ein quecksilberhaltiges Destillat. Aether zieht aus der alkalischen Lösung nichts oder höchstens Spuren aus. Das Quecksilberäthylsulfid geht in Aether ganz über. Nur beobachtet man stets an der Grenze zwischen Aether und Wasser ein schwarzes Häutchen, wahrscheinlich herrührend von der beginnenden Zersetzung desselben in Quecksilbersulfid. Von Dünhaupt ist auch die Angabe gemacht, dass beim Abdampfen der alkoholischen Lösung und beim Verdunsten der ätherischen stets etwas Quecksilbersulfid sich bildet (Journal für prakt. Chemie. 1854. S. 415).

Digitized by Google

er Calomel und Quecksilber ungelöst lässt. Sublimat wird bekanntlich aus seiner wässrigen Lösung durch Aether extrahirt.

Es wird folgendermaassen verfahren: Die zu prüfenden Organe werden mit einer grösseren Menge, etwa 1½ Liter verdünnter Salzsäure destillirt, bis etwas über ½ Liter Destillat gewonnen ist. Dieses wird mit Salzsäure und etwa 10 ccm concentrirter käuflicher phosphoriger Säure langsam bis zum beginnenden Sieden in einem Kolben erhitzt. Nach dem Erkalten wird mehrmals mit einer grösseren Menge Aether extrahirt (im Ganzen 400—500 ccm) und mit der grössten Sorgfalt der ätherische Auszug mittelst Scheidetrichter und Heber von der wässrigen Lösung, die ich mit A bezeichnen will, getrennt. Der Aether wird zur Vermeidung des Verdampfens von Quecksilberäthylverbindungen in einem Kolben mit etwas Natronlauge geschüttelt, das Ganze im Wasserbad abdestillirt, der Rückstand mit Salzsäure angesäuert, mit Wasser verdünnt und nun in der so erhaltenen Flüssigkeit B, sowie in der Lösung A das Quecksilber nach der von Fürbringer und Nega modificirten Ludwig'schen Methode mittelst Lametta nachgewiesen. Die Flüssigkeit A entspricht dem Quecksilber, die Flüssigkeit B dem Quecksilberäthyl.

Zur Prüfung der Methode wurden folgende Experimente ausgeführt:

1. Um die Resistenz des Mercuräthyls gegen Reductionsmittel zu beweisen, wurden 0,2 Aethylsublimat mit etwa 4 g $SnCl_2$ und 60—80 g verdünnter Salzsäure in einem mit Kühler versehenen Kolben 6 Stunden im siedenden Wasserbade erhitzt. Die Lösung war auch nach Ablauf dieser Zeit vollständig klar. Es hatte sich keine Spur von Calomel oder Quecksilber gebildet, was der Fall gewesen, wenn aus dem Aethylsublimat Sublimat entstanden wäre.

2. 0,06 Sublimat werden mit 50 ccm Wasser, 5 ccm phosphoriger Säure und 4 ccm Salzsäure zum Sieden erhitzt und dreimal mit Aether extrahirt. Der ätherische Auszug enthält kein Quecksilber. Auch mikroskopisch kann keine Spur von Quecksilberjodid nachgewiesen werden.

3. Wie in Nr. 2. Resultat negativ.

4. 0,1 $HgCl_2$ werden mit ½ Liter Wasser und 8 ccm phosphoriger Säure zum Sieden erhitzt und wie in 2 weiter behandelt. Resultat negativ.

5 u. 6. Nach der erwähnten Methode werden in Arbeit genommen 1 ccm Quecksilberäthylsulfatlösung zu 5 Proc. (= 0,05 Sulfat), 5 ccm phosphorige Säure, 4 ccm. verdünnte Salzsäure und 40 ccm Wasser. Resultat: Das eine Mal negativ, das andere Mal konnten gerade

Digitized by Google

noch mikroskopisch 2—3 Kryställchen von gelbem HgJ_2 entdeckt werden, dessen Uebergang in die rothe Modification constatirt wurde.

7. Es wird wie in 5 u. 6 mit der entsprechenden Menge Aethylsublimat statt des Sulfats verfahren. Resultat positiv, der Jodidring aber mit blossem Auge nicht sichtbar.

Aus dieser Versuchsreihe können wir den Schluss ziehen, dass, was für uns das Wesentliche ist, von den Quecksilbersalzen, die sich in einer zu prüfenden wässrigen Lösung befinden, bei Anwendung dieser Methode keine Spur in den ätherischen Auszug übergeht, dass dagegen die Salze des Mercuräthyls mitunter eine sehr geringe Quecksilberreaction in der wässrigen Lösung verursachen können.

Vielleicht hängt diese geringe Quecksilberreaction ab von einer unvollständigen Extraction mit Aether, vielleicht von einer ganz geringen Verunreinigung der angewandten Quecksilberäthylsalze mit Quecksilbersalzen.

Mit Hülfe dieser Methode wurde nun in den Organen einiger Versuchsthiere das Quecksilberäthyl verschieden lang nach der Vergiftung nachzuweisen versucht.

Versuch 1.

Kaninchen. 0,5 $Hg(C_2H_5)_2$. Tod in 6 Stunden 20 Minuten. Destillation von Leber, Nieren, Herz, Lungen und Verdauungstractus mit 1 1/2 bis 2 Liter verdünnter Salzsäure. 1/2 Liter Destillat.

Es werden im Aetherauszug sehr grosse Mengen Quecksilber nachgewiesen; dasselbe wäre sehr gut quantitativ zu bestimmen.

Die als Quecksilbersalz im Destillat erhaltene Menge ist so gering, dass der Quechsilberring nicht, der von Quecksilberjodid kaum mit blossem Auge sichtbar ist.

Versuch 2.

Kaninchen. 0,4 Quecksilberäthylsulfat. Vergiftungsdauer 2 Stunden 5 Minuten. Resultat wie in 1. Einige ganz grosse Quecksilberkügelchen aus dem ätherischen Auszug, ein nur eben sichtbarer Anflug von Jodid aus der mit Aether ausgezogenen Flüssigkeit.

Versuch 3.

Kaninchen. 0,5 Quecksilberdiäthyl. Tod nach 4 Stunden 40 Minuten. Mit den Organen wird wie in den vorhergehenden Versuchen operirt. Resultat beim Aetherrückstand positiv, sehr grosse Kügelchen, welche man im Röhrchen rollen kann.

Resultat bei dem mit Aether extrahirten Destillat: Sehr schwache Reaction. Quecksilber nur mikroskopisch zu sehen, HgJ_2 eben noch als schwacher Ring.

Digitized by Google

Versuch 4.

Kaninchen. 0,4 Quecksilberäthylsulfat. Tod nach 2 Stunden 5 Minuten. Die Organe werden wie gewöhnlich verarbeitet. Aus dem ätherischen Extract wird, wie bisher, eine sehr bedeutende Menge Quecksilber erhalten; bei der mit Aether extrahirten Flüssigkeit Resultat negativ.

Versuch 5.

Weisses Kaninchen von 1,9 kg.

4. August. Um 4 Uhr Injection von 0,1 Sulfat.

5. August. Das Thier etwas apathisch, frisst wenig.

Am 7. August Abends 5 Uhr wird das Thier getödtet (reichliche Kalkinfiltration der Nieren).

Herz, Lunge, Leber, eine Niere, der Tractus intestinalis und das Blut werden, wie bisher, chemisch verarbeitet.

Diese Untersuchung ergiebt die Anwesenheit einer nicht unbedeutenden Menge Quecksilber im ätherischen Auszug. Ich erhielt einen noch mit blossem Auge sichtbaren, aus feinen Quecksilbertröpfchen bestehenden Ring, bei der Prüfung mit Jod einen breiten Quecksilberjodidring. Infolge eines Unfalls konnte das mit Aether schon ausgezogene Destillat nicht untersucht werden.

Versuch 6.

Einem mittelgrossen Hund werden am 7. August um 6 Uhr Abends 4 ccm 5 proc. Quecksilberäthylsulfatlösung (= 0,2 Salz) eingespritzt.

9. August. Der in 48 Stunden erhaltene Urin (3/4 Liter) wird, wie bisher geschah, auf Quecksilberäthyl untersucht. Resultat negativ. Dem Hund werden weitere 0,2 Quecksilberäthylsulfat eingespritzt.

11. August. Grosse Schwäche. Apathie. Appetitlosigkeit. Der von 2 Tagen gesammelte Urin, in der Menge von 3/4 Liter etwa, wird ebenfalls mit negativem Erfolg untersucht, während er eine deutliche Reaction auf Quecksilber giebt.

13. August. Grosse Apathie. Der Gang schwankend, unsicher.

14. August. Hund fast normal. Fresslust kehrt zurück. Bis jetzt keine Diarrhoe.

Am 16. August um 12 Uhr, fast 7 Tage nach der letzten Einspritzung, wird der Hund todtgeschlagen.

Die Section ergiebt im Ganzen normale Verhältnisse. Blasse Schleimhäute.

Bei der Destillation der Organe mit Salzsäure ergiebt die Untersuchung auf Quecksilberäthyl und Quecksilber in den 600 ccm Destillat eine sehr starke Reaction auf Quecksilber, aber auch eine ganz deutliche noch auf Quecksilberäthyl.

Die Ergebnisse dieser Versuche kann man folgendermaassen zusammenfassen:

Digitized by Google

Bei sehr acuter Vergiftung mit schon nach 2—3 Stunden eintretendem Tod ist das Quecksilberäthyl noch unzersetzt oder sind höchstens minimale Spuren von Quecksilber in einer anderen Form nachzuweisen.

Unzersetztes Quecksilberäthyl findet man noch drei Tage (Versuch Nr. 5) und sieben Tage (Versuch Nr. 6) nach der Einverleibung des Giftes in nicht unerheblichen Mengen in den Organen des Thieres vor, neben reichlicheren Mengen von Quecksilber.

Der Urin des einen Versuchsthieres enthielt (wenigstens in den ersten vier Tagen) kein Quecksilberäthylsalz.

Hiermit erhält die von mir nach der Symptomatologie aufgestellte Hypothese über die Vorgänge bei der Quecksilberäthylvergiftung eine positive Bestätigung.

Anfangs tritt nur die Quecksilberäthylwirkung zu Tage; etwas später mischen sich die Vergiftungsbilder des Quecksilbers und des Quecksilberäthyls, schliesslich beherrscht das Quecksilber die Scene.

Das Quecksilberäthyl wirkt demnach zunächst als ganze Verbindung und ist, nach dem Versuch XIV zu urtheilen, an sich weniger giftig als das in demselben erhaltene Metall. Im erwähnten Fall erlag nämlich das Thier der Quecksilbervergiftung, nachdem es sich von der Quecksilberäthylvergiftung bereits erholt hatte.

Diese scheinbar geringe Giftigkeit und die ausserordentliche Länge des Latenzstadiums bei der Vergiftung bilden die grosse Gefahr der therapeutischen Anwendung der Quecksilberäthylverbindungen.[1])

Während beim Quecksilber das Auftreten einer heftigen Stomatitis oder von Tenesmus und blutigen Stühlen bei besonders prädisponirten Patienten uns anzeigen, dass wir die Kur unterbrechen müssen, haben wir bei den Organoderivaten des Quecksilbers kein Zeichen, welches uns die nahende Gefahr verräth.

Von diesem Gesichtspunkte aus halte ich die Anwendung von Organoderivaten des Quecksilbers in der Therapie für verwerflich.

1) Vor 1½ Jahren habe ich bereits im Centralblatt für klinische Medicin (Jahrg. VI. Nr. 40) vor diesen Körpern gewarnt.

Digitized by Google

V.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

67. Ueber die Wirkung der Hopfenbittersäure.

Von

Dr. med. H. Dreser,
I. Assistenten des Laboratoriums.

In den Lehrbüchern der Arzneimittellehre wurde unter dem Namen „indifferente Bitterstoffe" eine Anzahl von bitterschmeckenden Substanzen zusammengestellt, welche in chemischer Beziehung bisher von geringem Interesse waren und auch pharmakologisch noch wenig untersucht sind, in der Praxis aber sich einer ausgedehnten Anwendung erfreuen. Da diese Bitterstoffe, per os applicirt, keine Vergiftungssymptome hervorrufen, so werden sie durch die Bezeichnung „indifferent" von ebenfalls bitterschmeckenden Substanzen, wie Strychnin, Chinin, Pikrotoxin u. s. w. unterschieden. So wenig diese letztgenannten Körper in ihren Wirkungen sich gleichen, ebensowenig werden auch die einzelnen indifferenten Bitterstoffe einander ähnlich sein.

Der Bitterstoff des Hopfens ist von dieser ganzen Kategorie der im täglichen Leben am häufigsten genossene und für die Brauertechnik wichtigste. Es sind daher gerade in der jüngsten Zeit wieder neue Versuche gemacht worden, die bittere Substanz des Hopfens chemisch rein darzustellen. Nach den bisherigen Angaben enthielt der Hopfen einen amorphen, in Wasser nur wenig löslichen Bitterstoff (Issleib 1880). Indessen hatte bereits 1863 Lermer durch Extraction mit alkalischen Lösungen aus dem Hopfen eine krystallinische Säure gewonnen, welche in Wasser zwar ganz unlöslich war, deren alkoholische Lösung aber stark bitter schmeckte. Da mehrere Nachuntersucher diese krystallinische Säure nicht wiederfanden, so hielt man sie für ein secundäres Product der Einwirkung des angewandten alkalischen Lösungsmittels; die Bitterkeit

Digitized by Google

wässriger Hopfenauszüge konnte bei der totalen Unlöslichkeit der Säure Lermer's in Wasser auch wohl nicht durch dieselbe bedingt sein. Erst die in letzter Zeit publicirten Untersuchungen von H. Bungener[1]) brachten völlige Klarheit über die bisher so unsichere chemische Charakterisirung des Hopfenbitterstoffs. Bungener erhielt die Hauptsubstanz relativ leicht durch Extraction des gelben Hopfenmehls („Lupulin") mit Ligroin. Dieser niedrig siedende Petroläther lässt das Hopfenharz ungelöst zurück, nimmt dagegen die schön krystallisirende „Hopfenbittersäure" (acide lupulique Bungener's) auf. Es ist dies dieselbe Substanz, welche in mehr oder weniger reinem Zustand Lermer isolirt hatte. Aus 6 Kilo Lupulin wurden so 400 g dieser Säure ausgezogen. Die Elementaranalyse führte zu der Formel $C_{25}H_{35}O_4$. Ihr in Aether und in Alkohol lösliches Kupfersalz hat die Zusammensetzung $C_{50}H_{68}O_8Cu$. Die Bittersäure ist sehr unbeständig und oxydirt sich schon beim Stehen an der Luft zu einer harzigen, gelben Masse, wobei ein in Wasser etwas löslicher Bitterstoff entsteht, der aber nicht mehr krystallinisch ist. Der im Bier vorkommende Bitterstoff des Hopfens ist nach den Untersuchungen Bungener's ein Oxydationsproduct der Bittersäure, welches schon im frischen Hopfen neben derselben vorkommt.

Herr Dr. Bungener hatte die Freundlichkeit, mir von seiner schön krystallisirten Bittersäure eine beträchtliche Quantität zur pharmakologischen Untersuchung zu überlassen. Die Krystallmasse war in Glasröhrchen eingeschmolzen, um ihrer Oxydation vorzubeugen. Die Lösungen wurden möglichst rasch in der Weise angefertigt, dass ein Röhrchen zerbrochen und in heissen Alkohol geworfen wurde, um schnell eine concentrirte alkoholische Lösung zu erhalten, welche auf Lackmus sauer reagirt. Durch Zusatz von Sodalösung (etwas im Ueberschuss) wurde das Natriumsalz der Hopfenbittersäure gebildet, welches auch nach dem Verjagen des Alkohols noch löslich ist in Wasser und durch Verdünnung damit auf 1 Proc. Gehalt gebracht wurde. Eine derartige Lösung bleibt gut verschlossen circa 3 bis 4 Tage unzersetzt. Nach dieser Zeit trübten sich die Lösungen immer, so dass ihr Gehalt unsicher wurde.

Die Wirksamkeit dieser Hopfenbittersäure ist eine bedeutende, da schon 1/4 mg z. B., einem Frosch von 27 g Körpergewicht in den Dorsallymphsack injicirt, denselben im Laufe von 2—3 Stunden zu tödten vermag. Kaninchen wurden durch 20—25 mg getödtet, aber

1) Des principes amers du houblon. Bulletin de la société chimique de Paris. Vol. XLV. No. 9.

Digitized by Google

nur bei directer Injection in die Blutbahn. — Was die Vergiftungserscheinungen betrifft, so stellen sich dieselben bei Kalt- und Warmblütern etwas verschieden dar.

Am Frosch sind die Hauptwirkungen: Lähmung des Centralnervensystems und des Herzens (besonders des Herzmuskels). Nach Injection von 2 mg unter die Rückenhaut macht sich nach Verlauf von 5—10 Minuten eine Verminderung der spontanen Bewegungen bemerkbar. Um diese Zeit zeigt die Athmung weder in Bezug auf Frequenz, noch auf Tiefe irgend welche Aenderungen. Dagegen waren häufig wiederholte Würg- und Brechbewegungen mit Aufsperren des Maules (offenbar die Folgen einer Reizung im verlängerten Mark) zu beobachten, welche aber nur wenige Minuten währten. Bald darnach wird die Athmung immer langsamer und hört nach ½ Stunde fast ganz auf. Am übrigen Centralnervensystem machen sich fast durchgehends nur Lähmungserscheinungen bemerkbar, zuerst Nachschleppen der Beine, ferner fällt der Frosch beim Sprung ungeschickt auf den Rücken, anfangs sich noch wieder aufrichtend. Diese Störungen der Coordination und des Gleichgewichts der Bewegungen weisen auf eine Beeinträchtigung der Function der Lobi optici hin. Die Lähmung des Centralnervensystems schreitet dann rasch vorwärts, so dass der Frosch bald apathisch daliegt. Die Sensibilität erhält sich beträchtlich länger und besser als die Motilität, so dass man bei schon regungslosen Thieren besonders durch pathische Reize eine, wenn auch schwache, Reaction bekommt. Häufig tritt so ohne weitere Zwischenfälle durch die fortschreitende Lähmung der Tod ein. In anderen Fällen dagegen, besonders bei vorher kühl gehaltenen Fröschen, geht dem Eintritt der completen Lähmung ein höchstens 2 Minuten dauerndes Stadium voraus, wo spontan einige kurze Convulsionen erfolgen, während deren das Herz still steht; die Reflexerregbarkeit ist dabei so hochgradig gesteigert, dass leichte Erschütterungen der Unterlage einen Reflextetanus wie nach Strychnin auslösen. Dieses Stadium endet sehr bald mit wenigen blitzartigen Zuckungen in verschiedenen Muskelgruppen, wonach die centrale Lähmung complet und absolute Reflexlosigkeit eingetreten ist. Der Apparat der motorischen Nerven und der Skeletmuskeln konnte jetzt noch keine erhebliche Erregbarkeitsverminderung erlitten haben, denn bei den mit Ligatur der Arteria iliaca einer Seite versehenen Fröschen zuckten die Muskeln der dem Gifte zugänglichen Extremität bei einem grösseren Abstand der secundären Rolle bei Reizung des Nervenstammes als auch der Muskel selbst. Die Schädigung durch das Gift war also für diese Organe

Digitized by Google

jedenfalls geringer als die der Abschneidung der Blutzufuhr durch die kurz vor der Vergiftung ausgeführte Unterbindung der Arterie. Erst ganz kurz vor dem Tode sank die Erregbarkeit der vergifteten Muskeln unter diejenige der nicht vergifteten Seite.

Ausser dem Centralnervensystem wird das Herz der Frösche durch die Hopfenbittersäure stark afficirt. Durchschnittlich 10 Minuten nach der subcutanen Injection von 1—2 mg machen sich bereits die ersten Vergiftungserscheinungen bemerkbar, indem zunächst die Frequenz des Herzschlags etwas abnimmt, auch wenn der Frosch vorher atropinisirt war. Der vorher bei jeder Systole blass werdende Ventrikel bleibt zunächst an einer circumscripten Stelle, meist in der Nähe des Sulcus coronarius, auch während der Contraction noch roth. Dieser rothe Fleck wuchs während der nächsten Systolen sehr bald, so dass das ganze Herz während der Systole überhaupt nicht mehr blass wurde, weil die verminderte Contractionsenergie nicht mehr zur prompten Entleerung des Blutes aus dem Ventrikel ausreichte. In diesem Stadium erschienen die Vorhofscontractionen noch nicht geschädigt. Ein derartiges Verhalten findet sich bei derjenigen Gruppe von Herzgiften, welche lähmend auf die motorischen Ganglien des Herzens oder die Herzmusculatur selbst wirken. Physostigmin vermochte die gesunkene Herzenergie nur dann wieder anzuregen, wenn es nicht zu lange (nur wenige Minuten) nach der Entwicklung der Hopfenwirkung applicirt wurde. Später war es völlig wirkungslos. Durch die Untersuchung des isolirten Froschherzens am Williams'schen Apparat, wo das Herz selbst einen künstlichen Kreislauf treibt, war ich im Stande, den Grad der Affection des Herzmuskels durch das Gift in einem bestimmten Zahlenwerth, der Höhe der Quecksilbersäule des Manometers, auszudrücken; indem man nämlich auf der arteriellen Seite dieses Apparats dem vom Herzen ausgetriebenen Blut nur den Weg in das Quecksilbermanometer offen lässt, wird nach wenigen Pulsen eine gewisse constant bleibende Quecksilberhöhe erreicht, sie repräsentirt die absolute Kraft des physiologischen Querschnitts des Herzmuskels in seinem gegenwärtigen Energiezustand. So fand ich z. B. die absolute Kraft eines Froschherzens im unvergifteten Zustand gleich einer Belastung des physiologischen Querschnitts mit einer Quecksilbersäule von 42 mm Höhe. Alsdann wurde die Circulation wieder freigegeben und die Vergiftung mit Hopfenbittersäure vom Epicard aus vorgenommen. Sobald sich die deutlichen Zeichen der Vergiftung eingestellt hatten (Pulsverlangsamung und niedrigere Pulselevationen), wurde die absolute Kraft von Neuem gemessen, sie betrug 29 mm Quecksilbersäule.

Digitized by Google

Wurde jetzt rasch die Hopfenbittersäurelösung entfernt und Physostigminlösung applicirt, so vermochte man in diesem frühen Stadium der Vergiftung die absolute Kraft des Herzmuskels wieder zu steigern; sie erreichte zwar nicht mehr die normale Höhe, ging aber doch wieder auf 38 mm Quecksilber hinauf. Wartet man dagegen mit der Physostigminapplication etwas zu lange, so bleibt sie ganz ohne Wirkung. Das Physostigmin hat unter den Herzgiften so zu sagen den peripherstен Angriffspunkt; indem es die Muskelsubstanz selbst dauernd erregt, vermag es Herzstillstände infolge einmal von Reizung der Herzhemmungsapparate (z. B. durch Muscarin) und ferner solche, die durch Lähmung der musculomotorischen Ganglien bedingt sind, zu beseitigen. Aus dem Umstand, dass das mit Hopfen vergiftete Herz nur blos zu Anfang der Vergiftung auf Physostigmin reagirte, ist zu schliessen, dass die Hopfenwirkung zuerst die automatischen Herzganglien ergreift, sich aber alsdann rasch auf den ganzen Herzmuskel erstreckt.

Am Warmblüter ist dasjenige Merkmal, welches das ganze Vergiftungsbild beherrscht, die Erregung der Athmung. Eine Taube, welche 4,5 mg Hopfenbittersäure subcutan erhalten hatte, zeigte schon nach 5 Minuten die beginnende Verstärkung der Athmungsexcursionen durch die Betheiligung der Bauchmusculatur. Nach 10 Minuten waren die In- und Exspiration hörbar und sehr energisch; die Respirationsfrequenz betrug 190 pro Minute. Nach weiteren 10 Minuten traten krampfartige Zuckungen mit Flügelschlagen ein, welche mit reichlichem Erbrechen endigten, worauf sogleich die Krämpfe aufhörten, während die äusserst beschleunigte, keuchende Respiration noch fortbestand; nach 1/4 Stunde war sie etwas langsamer geworden und die Erholung stellte sich rasch ein, so dass nach Verlauf von 2 Stunden die Taube wieder fast normal erschien und am Leben blieb.

Bei Kaninchen waren acute Vergiftungserscheinungen weder durch subcutane Injection noch per os herbeizuführen, offenbar sind bei denselben die Bedingungen zu einer raschen Resorption der Hopfenbittersäure nicht günstig genug. Nach der Injection in den Magen wurden Dosen, die das Mehrfache der bei der Injection ins Blut tödtlichen Quantität betrugen, ohne irgend welche Störungen des Befindens vertragen; erst nach mehrtägiger Einführung von je 20 bis 30 mg bekamen die Kaninchen etwas Darmkatarrh. Die subcutane Injection von mehrfach wiederholten Dosen, welche bei directer Injection ins Blut schon die heftigsten Erscheinungen veranlassten, war ohne jeglichen Effect. Die Ursache hierfür ist wohl darin zu suchen,

Digitized by Google

dass die benutzten wässrigen Hopfenlösungen, um sie klar zu erhalten, etwas Soda im Ueberschuss enthielten und daher ziemlich stark alkalisch reagirten. Beim Durchleiten eines Kohlensäurestroms fiel schon der grössere Theil der Hopfenbittersäure aus, ehe die Reaction überhaupt nur neutral geworden war. Da die Alkalescenz der Lymphe und der Gewebsflüssigkeit lange nicht so stark ist, wie die meiner Hopfenlösung sein musste, so fiel wahrscheinlich ein Theil der Säure aus und ihre Concentration im Blut konnte nicht den Grad erreichen, der zur Entwicklung der Vergiftungssymptome nöthig ist.

Es wurden daher auch nur die nach directer Injection ins Blut auftretenden Vergiftungserscheinungen studirt.

Zu diesem Zweck wurde der Blutdruck am Kymographion aufgeschrieben und die Athmung auf die gewöhnliche Weise gleichzeitig registrirt. Zu den ersten Versuchen waren chloralisirte Kaninchen benutzt worden, deren Athmung sehr ruhig und regelmässig war. Die Injection der Hopfenbittersäure hatte schon in der Gabe von 3 mg ein rasches Ansteigen der Respirationsfrequenz und Excursionsgrösse der Athembewegungen zur Folge; ferner war eine geringe Abnahme der Pulszahl zu constatiren, welche bei Thieren, denen die Nn. vagi vorher durchschnitten waren, ausblieb. Diese Erscheinung zeigt, dass ausser dem Hauptcentrum der Athmung im verlängerten Mark auch das Herzhemmungscentrum daselbst eine mässige Erregung erfahren hat; eine Blutdrucksteigerung war an den chloralisirten Thieren nicht zu erwarten; sie war aber auch bei nicht chloralisirten Kaninchen nicht sehr erheblich. Wegen des schädigenden Einflusses des Chlorals auf die Herzganglien starben die Chloralkaninchen bereits durch 5 mg Hopfenbittersäure, indem sich zu der nach der anfänglichen Athmungserregung sich einstellenden centralen Athemlähmung auch noch Lähmung des bereits durch das Chloral geschädigten Herzens gesellte. Nicht chloralisirte Kaninchen sterben nach 5 mg Hopfenbittersäure durchaus nicht, sondern erleiden eine einmalige Attacke von sehr starker Beschleunigung der Athmung, nebst einigen krampfhaften Convulsionen; von diesen Vergiftungserscheinungen erholen sie sich aber im Laufe weniger Minuten fast vollständig, so dass man nach kurzer Zeit durch eine neue Injection dieselben Erscheinungen, nur etwas schwächer entwickelt, beobachtet. Nach der dritten oder vierten Wiederholung, d. h. nach im Ganzen ungefähr 20 mg starben die Kaninchen an reiner Athemlähmung, denn das Herz schlug nach dem Cessiren der Athmung noch eine Zeit lang fort. Künstliche Athmung, selbst direct nach dem Aufhören

Digitized by Google

der spontanen Respiration eingeleitet, war nicht mehr im Stande, die Wiederbelebung zu bewerkstelligen. Es war stets auffallend, wie rasch sich die Thiere von den ersten Vergiftungsanfällen erholten und sich die stürmischen Athembewegungen beruhigten, was darauf hinzuweisen scheint, dass auch die in das Blut gespritzte Hopfenbittersäure sehr bald unschädlich gemacht wird.

Bei einer Katze, welcher beide Vagi durchschnitten waren, trat auf Hopfeninjection gleichzeitig mit der starken Erregung der Athmung regelmässig eine ansehnliche Blutdrucksteigerung auf und das normale Aussehen der Athemcurve änderte sich in der Weise, dass jede Zacke doppelt wurde. Wie man sich durch die genauere Inspection und Betastung überzeugen konnte, rührte dies daher, dass die Thoraxmuskeln und das Zwerchfell nicht mehr synchronisch arbeiteten, sondern nacheinander sich ruckweise contrahirten. Eine derartige Asynchronie der Athmung war an den vagotomirten Kaninchen nie zu beobachten. — Die Wirkungen der Hopfenbittersäure betreffen sonach beim Warmblüter das verlängerte Mark, und zwar ist es hauptsächlich die Athmungsfunction, welche zunächst mächtig erregt wird, deren schliessliche Lähmung aber die eigentliche Todesursache bildet.

Da die krystallinische Hopfenbittersäure im Bier selbst nicht mehr vorhanden ist, sondern durch Oxydation aus derselben ein weiterer in Wasser etwas löslicher Bitterstoff entstanden ist, welcher nicht mehr krystallinisch und wahrscheinlich chemisch auch kein einheitlicher Körper mehr ist, so war es doch aus hygienischen Gründen interessant, das Oxydationsproduct der Bittersäure wenigstens bezüglich der Intensität seiner Giftigkeit mit der Muttersubstanz zu vergleichen. Es wurde daher eine Hopfenbittersäurelösung von bekanntem Gehalt während 2 Tagen auf dem Wasserbade erwärmt und fortwährend Luft durch sie hindurchgesogen, wobei sie sich zu den erwähnten harzigen Producten oxydirte. Die Giftigkeit des Oxydationsproductes, an Fröschen geprüft, hatte stark abgenommen; noch schwächer und langsamer war die Wirkung desjenigen Oxydationsproductes, welches ich aus der Hopfenbittersäure mittelst Kaliumpermanganat erhalten hatte. Herr Dr. Bungener war ausserdem so freundlich, mir eine alkoholische Lösung Hopfenbitter, welches er aus 20 Liter fertigen Bieres dargestellt hatte, zur Verfügung zu stellen. Der bis zur Gewichtsconstanz getrocknete Bitterstoff aus diesen 20 Litern wog 0,397 g. In Soda gelöst und einem Kaninchen

Digitized by Google

in der Menge von 0,29 (= Bitterstoff von 13 Liter Bier) direct ins Blut injicirt, rief derselbe am Blutdruck und am Herzen gar keine Aenderung hervor und bei der Respiration nur eine so geringfügige Beschleunigung, dass dieselbe gegen die energische Wirkung der Muttersubstanz gar nicht in Betracht kommt. Das im Bier vorkommende Hopfenbitter ist somit eine in toxikologischer Hinsicht wegen seiner Unschädlichkeit ganz uninteressante Substanz.

Digitized by Google

VI.

Ueber die Muscarinwirkung am Herzen.

Von

W. B. Ransom.
Trinity College, Cambridge.

In einer „Ueber die Deutung der Muscarinwirkung am Herzen" betitelten Abhandlung[1]) bespricht Kobert einige von mir gemachte Versuche über die Wirkung des Muscarins an Molluskenherzen[2]). Ich hätte mich nicht genöthigt gesehen, seine irrthümlichen Citate zu berichtigen, hätte er mir nicht einige Angaben zugeschrieben, die keineswegs den Thatsachen entsprechen, die er aber zur Unterstützung seiner theoretischen Betrachtungen benutzt.

Nachdem er den Werth vergleichender Versuche an niederen Thieren betont hat, bespricht Kobert die Wirkung des Muscarins am Schneckenherzen (H. Pomatia), wobei er eine von Vulpian gemachte Beobachtung, dass das Muscarin diastolischen Stillstand des Schneckenherzens hervorruft, citirt. Dann schreibt er mir eine vollständig entgegengesetzte Erfahrung zu und auf derselben Seite (S. 103) bemerkt er noch weiter: „Merkwürdigerweise behauptet Ransom, nachdem er vorher durch besondere Versuche ausdrücklich constatirt hat, dass das Muscarin auf das Schneckenherz absolut ohne Einwirkung ist, schliesslich doch, dass ein Herzvagus bei Helix vorhanden sei."

Die Existenz eines Herzvagus auf einer solchen Beobachtung zu begründen, ist mir am allerwenigsten eingefallen, da ich niemals die Wirkung des Muscarins am Schneckenherzen untersucht habe. Auch in meiner Arbeit ist nichts darüber gesagt.

Dass ein Herzvagus vorhanden ist, lässt sich leicht constatiren durch sorgfältige Herauspräparirung und elektrische Reizung desselben, wie ich sie ausführlich in meiner Abhandlung (S. 327) beschrieben habe. Ferner theilt mir mein Freund M. Head in Prag mit,

1) Dieses Archiv. XX. Bd. Heft 1 u. 2. S. 92. 1885.
2) Journal of Physiol. Vol. V. No. 4, 5, 6. p. 261. 1885.

Digitized by Google

dass er im Stande war, nach meinen Angaben den Herzvagus der Weinbergschnecke in bedeutender Länge freizupräpariren und durch elektrische Reizung einen diastolischen Herzstillstand zu erhalten.

Kobert verwirft die Annahme Vulpian's, weil derselbe einen Stillstand blos nach übermässiger Muscarinvergiftung oder nach Eröffnung des Herzbeutels gesehen hatte. Fasst man jedoch die bekannte Undurchdringlichkeit thierischer Membranen gegen Flüssigkeiten ins Auge, so braucht man sich nicht zu wundern, wenn unter solchen Umständen der Herzbeutel das Herz gegen solche Vergiftung schützt. Bedenkt man ferner, dass es ganz gut möglich ist, mit genügender Vorsicht, selbst nach Eröffnung des Herzbeutels, vollständig regelmässige Herzpulsationen zu beobachten, so sieht man keinen Grund, die Beobachtung von Vulpian zu bezweifeln oder dem Muscarin eine verschiedenartige Wirkung am Schneckenherzen und am Froschherzen zuzuschreiben.

Dass das Muscarin in beiden Fällen ähnlich wirkt, wird ferner wahrscheinlich gemacht durch meine Versuche am Octopus (die Kobert vollständig vernachlässigt), wobei ich durch elektrische Nervenreizung typische Vagushemmung (graphisch aufgenommen) beobachtete und auch deutlichen diastolischen Stillstand durch Muscarinvergiftung hervorrufen konnte (s. Curve 14). Dass dieser Stillstand des Octopusherzens keineswegs durch Vagusreizung bedingt sei, geht aus der Thatsache hervor, dass er selbst nach einer infolge von Curare eingetretenen vollständigen Lähmung des Hemmungsapparats immer noch zum Vorschein kommt, und die Annahme, dass er durch directe Muskelvergiftung hervorgerufen sei, wird noch durch die allmähliche Abnahme der Muskelerregbarkeit infolge zunehmender Dosen wahrscheinlicher gemacht. Dieser diastolische Stillstand der Muscarinvergiftung wird durch Atropin aufgehoben, indem die Erschlaffung sich bald in eine systolische Contraction verwandelt. Weder bei Octopus noch bei Helix wird der Herzvagus von Atropin gelähmt.

Sei es noch bemerkt, dass der bedeutendste Unterschied zwischen den Herzen der Mollusken und der Wirbelthiere in der Leichtigkeit liegt, mit welcher man bei den ersten eine systolische Contraction hervorbringen kann, was nach Atropinvergiftung immer, selbst ohne vorherige Muscarinvergiftung, beobachtet wird.

6. Januar 1887.

Digitized by Google

VII.

Untersuchungen aus dem Laboratorium der medicinischen Klinik zu Königsberg i. Pr.

Mitgetheilt von

Dr. O. Minkowski,

Privatdocent und Assistent an der medicinischen Klinik zu Königsberg i. Pr.

I. Ueber das Verhalten des Muskelglykogens nach der Leberexstirpation von M. Laves.[1])

Die Frage, ob der Muskel selbständig Glykogen bilden könne, hat zuerst Külz[2]) durch Ausschaltung der Leber experimentell zu entscheiden versucht. Nach dem Vorgange von J. Müller, Kunde und Moleschott exstirpirte er bei Fröschen die Leber und constatirte, dass auch nach der Entleberung eine Steigerung des Glykogengehalts in den Muskeln zu Stande kam, wenn den Thieren Lösungen von Traubenzucker unter die Haut gespritzt wurden. Damit schien es bewiesen, dass der Muskel auch unabhängig von der Leber Glykogen bilden könne.

Die Differenzen, welche Külz in dem Glykogengehalte der Muskeln bei den verschiedenen Versuchen gefunden hatte, waren indessen sehr gering. Auch konnte vielleicht die Beweiskraft dieser geringen Differenzen noch dadurch beeinträchtigt erscheinen, dass die vergleichenden Bestimmungen an verschiedenen Thieren ausgeführt waren, und zwar an Winterfröschen, welche, wie bekannt, einen äusserst trägen Stoffwechsel zeigen.

Herr Laves benutzte daher die im Laboratorium der Königsberger medicinischen Klinik bereits vielfach geübte Methode der Leberexstirpation bei Vögeln, um die Frage nach dem Ursprung des Muskelglykogens einer erneuten Prüfung zu unterziehen. Er operirte an Hühnern und Gänsen, denen er zunächst unmittelbar nach der Leberexstirpation ein Stück eines Pectoralmuskels entnahm, um dessen Glykogengehalt zu bestimmen. Einige Zeit später (nach 1—13 Stunden) wurden die Thiere durch Nackenstich getödtet, sofort ein Stück des zweiten Pectoralmuskels excidirt und auch in diesem der Glykogengehalt bestimmt. Zu diesen Glykogenbestimmungen bediente

1) Inaug.-Dissertation. Königsberg 1886.

2) Bildet der Muskel selbständig Glykogen? Pflüger's Arch. 24. Bd. S. 64. 1881.

Digitized by Google

sich Herr Laves des von Külz[1]) nach genauen kritischen Untersuchungen zweckmässig modificirten Brücke'schen Verfahrens.

Es ergab sich nun, dass der längere Zeit nach der Leberexstirpation untersuchte Pectoralmuskel stets erheblich weniger Glykogen enthielt, als der im Beginne des Versuches exstirpirte Muskel.

Folgende Tabelle giebt die bei den einzelnen Versuchen erhaltenen Resultate wieder:

Tabelle I.

Nr.	Thierart	Zeitintervall zwischen beiden Glykogenbestimmungen	Glykogengehalt des ersten Muskels in Proc.	Glykogengehalt des zweiten Muskels in Proc.
1	Huhn	1½ Stunden	0,431	0,238
2	"	3½ "	0,528	0,147
3	"	4 "	0,477	0,144
4	"	13 "	0,791	0,261
5	Gans	1 "	0,377	0,119
6	"	3½ "	0,520	0,100
7	"	4½ "	0,344	0,037
8	"	7½ "	0,699	0,120
9	"	9 "	0,544	0,100

In allen in dieser Tabelle aufgeführten Versuchen waren die Thiere vor der Entleberung reichlich mit Gerste und Hafer gefüttert worden. Nach der Operation nahmen sie keine feste Nahrung mehr zu sich. Dieser letztere Umstand konnte indessen nicht als Ursache für den rapiden Schwund des Muskelglykogens betrachtet werden, da, wie schon Weiss[2]) und Luchsinger[3]) gezeigt haben, das Muskelglykogen sich im Hungerzustande sehr langsam vermindert. Dementsprechend fand Laves auch in zwei Versuchen nach drei- und fünftägiger Carenz in der Pectoralmusculatur noch 0,205 und 0,328 Proc. Glykogen. Auch hier sank nach Ausschaltung der Leber der Glykogengehalt sehr rasch weiter, so dass er nach 3½ bezw. 9 Stunden nur noch 0,175 und 0,108 Proc. betrug. Uebrigens kam eine Abnahme des Glykogengehaltes in den Muskeln in nicht geringerem Grade zu Stande, wenn den Thieren nach der Entleberung noch 20—30 g Traubenzucker in wiederholten kleinen Dosen mittelst Schlundsonde in den Magen gebracht wurden, wie aus folgender Tabelle ersichtlich ist:

1) Zeitschrift f. Biologie. XXII. Bd. S. 161.

2) Sitzungsber. d. Wiener Akademie. LXVII. Bd. 1873.

3) Experimentelle und kritische Beiträge zur Physiologie und Pathologie des Glykogens. Inaug.-Dissertation. Zürich 1875.

Digitized by Google

Tabelle II.

Nr.	Thierart	Zeitintervall zwischen beiden Glykogen-bestimmungen	Glykogengehalt des ersten Muskels in Proc.	Glykogengehalt des zweiten Muskels in Proc.	Eingegebene Menge Traubenzucker in g
10	Gans	3½ Stunden	0,312	0,072	30
11	Huhn	9 "	0,328	0,108	20
12	"	10 "	0,600	0,189	20
13	"	12 "	0,856	0,109	30

Dass der eingeführte Traubenzucker auch resorbirt wurde, konnte in diesen Versuchen dadurch gezeigt werden, dass bei dem Tode der Thiere noch Zucker im Blute nachweisbar war, während sonst, wie Laves in Uebereinstimmung mit den Angaben des Referenten[1]) gefunden hat, nach der Leberexstirpation der Zucker aus dem Blute sehr bald vollständig geschwunden war.

Dass es in der That die Ausschaltung der Leberfunction und nicht etwa blos der operative Eingriff als solcher war, welcher das Schwinden des Muskelglykogens zur Folge hatte, konnte durch verschiedene Controlversuche bewiesen werden. Zunächst zeigte es sich, dass die Exstirpation des einen Pectoralis selbst nach 24 Stunden noch keine merkliche Aenderung in dem Glykogengehalte des anderen Pectoralmuskels bewirkte. Um nun zu prüfen, welchen Einfluss grössere, mit Eröffnung der Abdominalhöhle verbundene Operationen auf den Glykogengehalt der Muskeln ausüben, resecirte Laves grössere Stücke des Dünndarms bis zu einer Ausdehnung von 50 cm Länge. Auch nach dieser sehr eingreifenden Operation fanden sich keine nennenswerthen Differenzen im Glykogengehalte, wie Tabelle III zeigt:

Tabelle III.

Nr.	Thierart	Zeitintervall zwischen beiden Glykogen-bestimmungen	Glykogengehalt d. vor der Darmresection exstirpirten Muskels in Proc.	Glykogengeh. d. nach der Darmresection exstirpirten Muskels in Proc.
14	Huhn	7 Stunden	0,415	0,386
15	"	8 "	0,434	0,311
16	"	9 "	0,038	0,005

In einigen anderen Fällen wurde bei Hühnern der Muskelmagen exstirpirt und hierbei zeigte es sich, dass nach dieser Operation eine nicht unbedeutende Abnahme des Glykogens in den Muskeln zu Stande kam. Doch ist zu berücksichtigen, dass die Exstirpation des Magens, infolge der eigenthümlichen Gefässanordnung, sehr erhebliche Circulationsstörungen in der Leber zur Folge haben muss.

1) Dieses Archiv. XXI. Bd. S. 74.

Digitized by Google

Demnach ist man berechtigt, die rasche Verminderung des Muskelglykogens nach der Leberexstirpation auf das Ausfallen der Leberfunction zu beziehen. Es dürfte diese Verminderung des Glykogens dadurch zu erklären sein, dass der Glykogenvorrath des Muskels rascher aufgebraucht wird, wenn die Hauptquelle der Glykogenbildung in der Leber versiegt. Da ferner auch nach reichlicher Zufuhr von Traubenzucker eine Abnahme des Muskelglykogens zu verzeichnen war, so erscheint es unwahrscheinlich, dass der Muskel selbständig — wenigstens aus Traubenzucker — Glykogen zu bilden vermag.

II. Ueber experimentelle Glykosurie bei Vögeln von A. Thiel.[1])

Den Untersuchungen von Thiel lag ursprünglich die Absicht zu Grunde, die Methode der Leberexstirpation bei Vögeln dazu zu benutzen, um über die Bedeutung der Leber für das Zustandekommen der experimentellen Glykosurien Aufschluss zu erhalten. Bei den meisten experimentellen Glykosurien glaubt man allgemein, die Ausscheidung des Zuckers im Harne als die Folge einer Functionsstörung der Leber betrachten zu dürfen, und zwar, wie viele Autoren annehmen, als die Folge einer übermässigen Production von Zucker in der Leber. Ob aber für alle Glykosurien und speciell auch für den Diabetes mellitus beim Menschen eine solche Erklärung zulässig ist, erscheint mindestens zweifelhaft. Es war daher von vorneherein nicht unwahrscheinlich, dass unter den verschiedenen experimentellen Glykosurien sich solche unterscheiden lassen werden, welche nur bei erhaltener Leber zu Stande kommen, und solche, welche auch nach Exstirpation der Leber erzeugt werden können.

Die Versuche von Thiel ergaben nun zunächst in dieser Hinsicht ein negatives Resultat, insofern als die meisten Eingriffe, durch welche bei Säugethieren künstliche Glykosurien erzeugt werden können, bei den Vögeln in der Regel versagten und nur in ganz vereinzelten Fällen ein Auftreten sehr geringer Mengen von Zucker im Harne zur Folge hatten.

Eine einzige Ausnahme macht das von v. Mering[2]) angegebene Phloridzin. Nach Eingabe von 3—5 g dieser Substanz konnte bei Enten constant eine ziemlich erhebliche Glykosurie beobachtet werden, welche 5—8 Stunden anhielt. In maximo wurden in einem

1) Inaug.-Dissertation. Königsberg 1887.

2) Ueber experimentellen Diabetes. Verhandl. des V. Congresses für innere Medicin. Wiesbaden 1886. S. 185.

Digitized by Google

Versuche innerhalb 5 Stunden 200 ccm Harn mit 3,5 g Zucker erhalten. Auf das Zustandekommen dieser Glykosurie war — wie es v. Mering gleichfalls schon angegeben hatte — die vorausgegangene Exstirpation der Leber von keinem merklichen Einflusse.

Zum Nachweis des Zuckers wurde in diesen, wie in allen übrigen Versuchen, der Harn nach Unterbindung des Darms oberhalb der Cloake rein aufgefangen, bei mässiger Wärme auf dem Wasserbade eingeengt, mit heissem Weingeist extrahirt, der alkoholische Auszug nach dem Erkalten abfiltrirt und eingedampft, der Rückstand in Wasser gelöst und eventuell noch mit Bleizucker behandelt. In dem entbleiten Filtrate wurde dann der Zucker durch die Trommersche und die Gährungsprobe nachgewiesen.

Ausser der Eingabe von Phloridzin wurden noch folgende Methoden zur Erzeugung einer Glykosurie versucht:

1. Der Zuckerstich. Claude Bernard[1]) hatte bereits den Zuckerstich bei Tauben mit negativem Resultate ausgeführt. Im Gegensatze dazu hat M. Bernhardt[2]) in den Excrementen von Tauben, welche er längere Zeit mit Fleisch gefüttert hatte, um den Darminhalt zuckerfrei zu machen, nach der Piqufire Zucker nachweisen können. Allerdings liess sich die Glykosurie in diesen Versuchen nicht so leicht demonstriren, wie bei dem Piqufire-Diabetes der Kaninchen: es mussten erst die geringen Mengen der während mehrerer Tage entleerten und überallhin im Käfig verschmierten Excremente zusammengekratzt und verarbeitet werden, um das Material für die Zuckerproben zu liefern. — Thiel stellte, wie bereits erwähnt, seine Versuche in der Weise an, dass stets vor Ausführung der Piqufire der Darm oberhalb der Cloake unterbunden wurde und auf diese Weise der Harn rein, ohne Beimengung von Darminhalt aufgefangen werden konnte. In 9 derartigen Versuchen an Kühen, bei welchen der Zuckerstich zum Theil nach Eröffnung des Ligamentum atlanto-occipitale ausgeführt war, konnte im Harn auch nicht eine Spur von Zucker nachgewiesen werden.

2. Vergiftung mit Kohlenoxyd und Leuchtgas. Trotzdem die Thiere 6—8 mal hintereinander bis zum Eintreten von Asphyxie vergiftet wurden, traten nur in einem einzigen Falle ganz vorübergehend zweifelhafte Spuren von Zucker auf, in vier anderen Versuchen war Zucker im Harn überhaupt nicht nachweisbar.

1) Leçons sur la physiologie et la pathologie du système nerveux. Paris 1858. Vol. I. p. 461.

2) Ueber d. Zuckerstich bei Vögeln. Virchow's Archiv. 59. Bd. S. 407. 1874.

Digitized by Google

3. Amylnitrit. Im Anschluss an die oben erwähnten Untersuchungen über den Zuckerstich hatte Bernhardt auch einige Versuche mit Amylnitrit angestellt, ohne aber zu einer definitiven Beantwortung der Frage zu gelangen, ob das Amylnitrit auch bei Vögeln, wie A. Hoffmann[1]) es für das Kaninchen nachgewiesen hatte, Auftreten von Zucker im Harn bewirkt. Thiel machte an mehreren Hühnern subcutane Injectionen von Amylnitrit und fand danach niemals Zucker im Harn, trotzdem die Dosis von 0,2—0,3 allmählich bis zu tödtlichen Dosen (2,0—3,0 g) gesteigert wurde.

4. Orthonitrophenylpropiolsäure (Georg Hoppe-Seyler[2])). Diese Säure wurde zum Theil in Substanz, zum Theil als Natronsalz gelöst in kleinen (0,3) und grösseren (2,0—3,0 g) Dosen per os und subcutan eingeführt. Es trat Blaufärbung des Harns (Indigo) auf, aber unter 12 Versuchen konnte nur ein einziges Mal nach Eingabe von 2 g der Säure Zucker im Harn nachgewiesen werden, und zwar auch nur in einer Menge von 0,05 g. — Ein Controlversuch an einem Hunde ergab eine zwei Tage anhaltende ziemlich reichliche Zuckerausscheidung.

5. Milchsäure (Goltz[3])). Nach Einführung grösserer Mengen (5—8 g) von Milchsäure in den Magen starben die Thiere häufig am folgenden Tage; eine Glykosurie wurde aber niemals beobachtet.

6. Curarevergiftung. Nach 4—6 stündiger tiefer Curarenarkose bei künstlicher Respiration traten Spuren von reducirender Substanz im Alkoholextracte des Harns auf. Die Gährungsprobe ergab ein negatives Resultat.

Die Absicht, in welcher diese Untersuchungen begonnen waren, musste bald aufgegeben werden, in Anbetracht der Schwierigkeiten, welche die Erzeugung einer künstlichen Glykosurie bei den Vögeln darbot. Wie ist nun aber dieses eigenthümliche Verhalten des Vogelorganismus zu erklären?

Man dürfte wohl nicht fehl gehen, wenn man die Schwierigkeit, bei Vögeln eine Glykosurie zu erzeugen, mit der ausserordentlich intensiven Oxydationsthätigkeit im Organismus dieser Thiere in Zusammenhang bringt. Eine Steigerung der Zuckerproduction kann beim Vogel nicht so leicht zu einem Auftreten von Zucker im Harne

1) Archiv für Anatomie und Physiologie. 1873. S. 746.

2) Zeitschrift für physiologische Chemie. VII. Bd. 1883.

3) Wirkungen der Milchsäure auf den thierischen Organismus. Inaug.-Diss. Berlin 1868.

Digitized by Google

Veranlassung werden, weil sein Organismus sich leichter durch gesteigerte Oxydation des Kohlenhydratüberschusses zu entledigen vermag, als derjenige des Säugethieres.

Dass das Phloridzin auch bei Vögeln, und zwar selbst nach Exstirpation der Leber nach Glykosurie erzeugt, spricht dafür, dass das Zustandekommen der Zuckerausscheidung hier auf andere Momente zurückzuführen ist, als bei den übrigen bis jetzt untersuchten experimentellen Glykosurien. Wahrscheinlich handelt es sich beim Phloridzin, wie v. Mering angenommen hat, nicht um eine gesteigerte Zuckerproduction, sondern um eine Beeinträchtigung des Zuckerverbrauchs im Organismus oder um eine Einwirkung auf die secretorische Thätigkeit der Nieren.

III. Ueber den Eisengehalt der Galle bei Polycholie
von O. Baserin.[1])

Bei der Umwandlung des Blutfarbstoffs in Gallenfarbstoff findet in der Leber zunächst eine Abspaltung von Eisen aus dem Hämatin statt. Das abgespaltene Eisen kann bei der Polycholie, welche nach Arsenwasserstoff- und Toluilendiaminvergiftung zu Stande kommt, wie Naunyn und Minkowski[2]) gezeigt haben, in der Leber nachgewiesen werden, und zwar findet sich hier das Eisen einmal in blutkörperchenhaltigen Zellen innerhalb der Lebercapillaren und zweitens in den Leberzellen selbst. In diesen letzteren liegen die die Eisenreaction gebenden Körnchen meistens in dem Theile der Zelle, welcher der Gallencapillare zugekehrt ist, was besonders an den Lebern von Vögeln, die mit Arsenwasserstoff vergiftet wurden, zu erkennen war. Diese eigenthümliche Anordnung der Eisenkörnchen längs der Gallencapillaren legte die Vermuthung nahe, dass das bei der Zerlegung des Blutfarbstoffs in der Leber abgespaltene Eisen durch die Galle ausgeschieden werde. Herr Baserin suchte nun durch directe Bestimmungen des Eisengehalts der Galle zu entscheiden, ob diese Vermuthung richtig ist.

Zu diesem Zwecke wurden bei Gallenfistelhunden einige Eisenbestimmungen in der normalen Galle gemacht, darauf die Thiere mit Arsenwasserstoff vergiftet und in der alsdann entleerten, sehr farbstoffreichen Galle ebenfalls der Eisengehalt bestimmt. Zur quantitativen Bestimmung des Eisens wurde die Galle verascht und in der Asche das Eisen in der üblichen Weise nach Reduction mittelst schwefliger Säure mit übermangansaurem Kali titrirt.

1) Die ausführlichere Mittheilung dieser Untersuchungen soll in einer Inaug.-Dissertation erfolgen. 2) Dieses Archiv. XXI. Bd. S. 24.

Digitized by Google

Da es zunächst nur darauf ankam, zu entscheiden, ob überhaupt eine Steigerung des Eisengehalts in der Galle gleichzeitig mit der Zunahme des Gallenfarbstoffs zu Stande kommt, so wurden genauere quantitative Bestimmungen des Gallenfarbstoffs nicht ausgeführt, sondern eine Vermehrung desselben nur aus der stärkeren Verdünnung der Galle erschlossen, welche nothwendig war, um eine bestimmte Farbennuance (z. B. Nr. 3 der Vogel'schen Harnfarbenscala) zu erzielen. Selbstverständlich konnte dieses Verfahren nur eine höchst oberflächliche Schätzung gestatten; die Differenzen in dem Farbstoffgehalte der Galle vor und nach der Arsenwasserstoffvergiftung waren aber bei einzelnen Versuchen so gross, dass Fehlerquellen überhaupt nicht in Betracht kamen.[1]) Um eine gleiche Farbennuance zu erzielen, musste bei mehreren Versuchen die nach der Vergiftung erhaltene Galle auf das 7—16fache der Gallenmenge verdünnt werden, welche vor der Vergiftung in den gleichen Tageszeiten gesammelt worden war.

Im Gegensatz zu dieser sehr erheblichen Vermehrung des Gallenfarbstoffs zeigte es sich nun, dass der Eisengehalt keine merklichen Veränderungen erlitten hatte. Vor der Vergiftung schwankte derselbe je nach Grösse des Versuchsthieres zwischen 1 bis 3 mg in 8 Stunden; in der nach der Vergiftung secernirten Galle waren annähernd ebenso grosse, bei einzelnen Versuchen sogar noch etwas geringere Eisenmengen nachweisbar.

Um zu entscheiden, ob die vermehrte Eisenausscheidung nicht etwa der vermehrten Farbstoffausscheidung nachfolge, wurden in einzelnen Versuchen, in welchen die Thiere die Vergiftung überstanden hatten, die Eisenbestimmungen noch 14 Tage lang fortgesetzt; aber auch von einer nachträglichen Vermehrung des Eisengehaltes war in diesen Versuchen nichts nachweisbar.

Ueber den Eisengehalt der Hundegalle hat Kunkel[2]) zuerst genauere Untersuchungen angestellt. Er fand in der Fistelgalle durchschnittlich 0,006 g Eisen in 100 ccm Galle und berechnete aus einer Vergleichung mit der ausgeschiedenen Bilirubinmenge, dass nur etwa

1) Der Einwand, dass die dunklere Farbe der Galle möglicherweise nicht auf eine Vermehrung des Bilirubins, sondern auf eine Beimengung anderer Farbstoffe bezogen werden müsste — ein Einwand, der übrigens in gleicher Weise auch bei den complicirteren spectroskopischen Methoden der Bilirubinbestimmung gemacht werden könnte — ist dadurch zurückzuweisen, dass die Farbennuance bei genügender Verdünnung stets die gleiche war, wenn nur die Galle möglichst frisch untersucht wurde.

2) Eisen- und Farbstoffausscheidung in der Galle. Pflüger's Archiv. 14. Bd. S. 353. 1877.

Digitized by Google

der siebente Theil des bei der Umwandlung des Hämatins in Bilirubin frei werdenden Eisens in der Galle enthalten sei. Er nahm daher an, dass bei dem Zerfalle des Hämatins ein eisenreicher Rest abgespalten und grösstentheils zurückgehalten werde.

Wie aus den Untersuchungen von Baserin nun hervorgeht, steht die Menge des in der Galle ausgeschiedenen Eisens nicht im Verhältniss zu der Menge des Gallenfarbstoffes, sondern es hängt offenbar von anderen noch unbekannten Momenten ab, ein wie grosser Bruchtheil des aus dem Hämatin abgespaltenen Eisens in der Galle zur Ausscheidung gelangt.

Die besondere Anordnung der eisenhaltigen Körnchen in den Leberzellen, wie sie Naunyn und Minkowski beschrieben haben, kann demnach nicht mit der Eisenausscheidung durch die Galle in Zusammenhang gebracht werden. Dadurch gewinnt die von Naunyn und Minkowski gemachte Annahme, dass das in den Leberzellen nachweisbare Eisen auch in der Leberzelle selbst abgespalten ist, dass somit auch die Bildung des Gallenfarbstoffs, wenigstens zum Theil in der Leberzelle selbst von Statten geht, noch weiter an Wahrscheinlichkeit.[1])

Was mit dem in der Leber zurückbleibenden Eisenreste — der übrigens, wie es nach den Untersuchungen von Zaleski[2]) wahrscheinlich ist, in einer organischen Eisenverbindung zu suchen ist — weiterhin geschieht, muss vorläufig noch unentschieden bleiben. Ob eine vermehrte Eisenausscheidung im Harne nach der Arsenwasserstoffvergiftung stattfindet, ist nicht leicht zu bestimmen, da der Harn fast immer hämoglobinhaltig ist. In dem enteiweissten Harne fand Baserin keinen gesteigerten Eisengehalt, doch ist es nicht auszuschliessen, dass bei dem Ausfällen des Hämoglobins auch noch andere Eisenverbindungen mitgerissen werden. — Ein dritter Weg für die Ausscheidung des bei der Gallenfarbstoffbildung abgespaltenen Eisens ist vielleicht in der Darmschleimhaut gegeben. Möglicherweise spielen hierbei auch die mit den unlöslichen eisenhaltigen Körnchen beladenen weissen Blutkörperchen eine gewisse Rolle.[3]) Schliesslich wäre es auch denkbar, dass das abgespaltene Eisen zunächst in der Leber liegen bleibt, um wieder assimilirt und zur Regeneration des Hämoglobins verwendet zu werden.

1) Vgl. Naunyn und Minkowski l. c. S. 25—26.

2) Studien über die Leber. I. Eisengehalt der Leber. Zeitschrift f. physiol. Chemie. X. Bd. S. 453—502. 1886.

3) Vgl. Siebel, Ueber das Schicksal von Fremdkörpern in der Blutbahn. Virchow's Archiv. 54. Bd. S. 514. 1886.

Digitized by Google

IV. Ueber die Umwandlung von Hypoxanthin in Harnsäure im Organismus der Vögel von W. v. Mach.[1])

Bei seinen Untersuchungen über den Einfluss der Leberexstirpation auf den Stoffwechsel[2]) ist Referent zu der Annahme geführt worden, dass im Organismus der Vögel der bei Weitem grösste Theil der Harnsäure durch eine Synthese aus Ammoniak in der Leber gebildet werde, dass aber wahrscheinlich auch ausserhalb der Leber noch Harnsäure gebildet werden kann, und zwar möglicherweise durch eine einfache Oxydation der Xanthinkörper. Diese letztere Möglichkeit suchte nun Herr v. Mach experimentell zu prüfen, indem er Fütterungsversuche mit Hypoxanthin an Hühnern anstellte.

Ueber das Schicksal des Hypoxanthins im Stoffwechsel ist bis jetzt sehr wenig bekannt. Jaffé hat nach einer Mittheilung bei Ebstein[3]) Hunde mit Hypoxanthin gefüttert, ohne zu einem positiven Resultate zu gelangen. Er fand nur, dass das eingegebene Hypoxanthin nicht unverändert im Harne ausgeschieden wurde. Auch Baginsky[4]) hat bei einem Hunde nach Eingabe von Hypoxanthin nur das Verschwinden dieser Substanz im Organismus constatiren können. Derselbe hielt die Möglichkeit nicht für ausgeschlossen, dass eine Umwandlung des Hypoxanthins in Harnsäure dabei stattgefunden hatte.

Die Resultate der v. Mach'schen Versuche sind aus Tabelle I und II auf Seite 149 ersichtlich.

In dem ersten Versuche wurde das Hypoxanthin in zweistündlichen Dosen von 0,2 g eingegeben; bei dem zweiten Versuche wurden stündlich 0,2 g Hypoxanthin eingeführt. Hieraus erklärt es sich wohl, dass die vermehrte Harnsäureausscheidung sich in dem ersten Versuche auf zwei Tage vertheilte, und dass in dem zweiten Versuche die Steigerung der Harnsäureausscheidung etwas geringer ausfiel, als nach der eingegebenen Menge des Hypoxanthins zu erwarten war.

Es kann nach diesen beiden Versuchen nicht zweifelhaft sein, dass eine Umwandlung des Hypoxanthins in Harnsäure im Organismus der Vögel stattfindet. Es darf daher auch mit grosser Wahrscheinlichkeit angenommen werden, dass im normalen Stoffwechsel der Vögel ein kleiner Theil der Harnsäure nicht

1) Die ausführlichere Mittheilung erfolgt in einer Inaug.-Dissertation.
2) Dieses Archiv. XXI. Bd. S. 86.
3) Natur und Behandlung der Gicht. Wiesbaden 1882. S. 98.
4) Zeitschrift für physiologische Chemie. VIII. Bd. S. 397. 1884.

Digitized by Google

TABELLE I.

Datum	Gewicht der Excremente in g	Gesammt-stickstoff in g	Harn-säure in g	Körper-gewicht in g	Nahrung	Bemerkungen
15./V. 86	35,7	0,8407	—	1880	45 g Gerste 50 g H_2O	—
16./V. 86	47,6	0,8610	1,218	1870	"	—
17./V. 86	35,2	0,8633	1,216	1870	"	—
18./V. 86	35,7	0,8526	1,342	1860	"	—
19./V. 86	47,1	**1,3645**	**2,049**	1850	"	1 g Hypoxanthin entsprechend 0,4118 N
20./V. 86	45,1	**1,0060**	**1,601**	1860	"	—
21./V. 86	33,1	0,6706	1,180	1840	"	—
22./V. 86	34,1	0,7695	—	1860	"	—

TABELLE II.

Datum	Gewicht der Excremente in g	Gesammt-stickstoff in g	Harn-säure in g	Körper-gewicht in g	Nahrung	Bemerkungen
1./XI. 86	44,0	0,6270	0,7726	1795	40 g Gerste 50 g H_2O	—
2./XI. 86	37,4	0,6237	—	1785	—	—
3./XI. 86	38,9	0,5532	0,7858	1760	—	—
4./XI. 86	34,6	0,5154	0,7808	1750	—	—
5./XI. 86	36,3	**0,9511**	**1,5372**	1750	—	1,2 g Hypoxanthin entsprechend 0,4941 N
6./XI. 86	37,4	0,5563	0,8254	1740	—	—
7./XI. 86	41,0	0,5291	0,7667	1730	—	—
8./XI. 86	34,9	0,5436	0,7144	1725	—	—

durch eine Synthese aus Ammoniak, sondern durch Oxydation der Xanthinkörper entsteht, welche als Spaltungsproducte der Nucleine (Kossel[1])) im Thierkörper auftreten. Weitere Versuche sollen ergeben, ob diese Art der Harnsäurebildung auch nach Ausschaltung der Leber noch möglich ist, und ob auch im Organismus der Säugethiere und speciell des Menschen, wie man es längst vermuthet hat, das Hypoxanthin als eine Vorstufe der Harnsäure zu betrachten ist. Es ist ohne Weiteres klar, dass gerade für den Organismus der Säugethiere diese Entstehungsweise der Harnsäure von besonderem Interesse ist, da hier durch Synthese aus Ammoniak nicht Harnsäure, sondern Harnstoff entsteht.

1) Zeitschrift für physiologische Chemie. III. Bd.

Digitized by Google

VIII.

Berichtigung betreffend die Giftigkeit der Phosphor-Sauerstoffverbindungen.

Von

Prof. Dr. **Hugo Schulz**
in Greifswald.

In meinem Aufsatz: „Ueber die Giftigkeit der Phosphor-Sauerstoffverbindungen und über den Chemismus der Wirkung unorganischer Gifte", im XVIII. Band dieses Archivs, Seite 174 ff. befindet sich auf Seite 177 eine irrthümliche Angabe, betreffend die Giftigkeit des phosphorigsauren Natrons. Ich habe dasselbe dort als ein Gift bezeichnet. Vor einiger Zeit erhielt ich die Dissertation des Herrn Josef Neumann: „Experimentelle Studien zur Phosphorvergiftung. Rostock 1886", und fand in derselben die ganz positiv ausgesprochene Angabe, dass die phosphorige Säure durchaus ungiftig sei. Ich habe daraufhin die Versuche mit der genannten Säure wiederholt und bin zu folgendem Resultat gelangt:

Von Kahlbaum in Berlin bezogene phosphorige Säure, die sich als völlig frei von anderen Elementen auswies und nach einer Bestimmung, die Herr Professor Schwanert für mich auszuführen die Güte hatte, 87,6 Proc. freie phosphorige Säure enthielt, wurde theils neutralisirt, theils als freie Säure Kaninchen subcutan injicirt. Ein Gramm des Präparates entsprach 0,876 g H_3PO_3. 0,5 g wurde in 10 ccm destillirten Wassers gelöst, durch Zusatz von Natriumcarbonat beinahe neutral gemacht und das ganze Quantum in getheilten Dosen einem mittelgrossen Kaninchen im Laufe eines Tages subcutan beigebracht. Das Resultat war gleich Null, ebenso auch ein zweiter Versuch mit der doppelten Dosis an einem anderen Thier. Ebenso negativ fiel das Experiment aus, als ich 0,5 g der Säure, in 15 ccm Wasser gelöst, ohne vorhergegangene Neutralisation subcutan injicirte. Die phosphorige Säure erwies sich also, in Dosen bis fast zu einem halben Gramm angewendet, ungiftig und der Befund von Neumann demgemäss als richtig.

Digitized by Google

Glücklicherweise war es noch möglich, den Fehler, der bei Gelegenheit der ersten Untersuchung gemacht worden war, zu eruiren. In der Sammlung des Bonner pharmakologischen Instituts befand sich noch ein Theil des damals von mir benutzten, aus einer bekannten chemischen Fabrik als reines phosphorigsaures Natron bezogenen Präparates. Herr Geh. Rath Binz hatte die Güte, mich zu benachrichtigen, dass das Präparat bei vorgenommener Analyse einen deutlichen Arsengehalt aufgewiesen habe, und ich hatte Gelegenheit, mich an dem mir zugesandten Präparate gleichfalls davon überzeugen zu können. Darauf hatte ich allerdings damals nicht gerechnet.

An der von mir in der oben erwähnten Arbeit aufgestellten Theorie wird durch diesen nicht gerade angenehmen Umstand im letzten Grunde indess nichts geändert. Die ausgeprägt reducirende Fähigkeit des Phosphors bleibt eine unangefochtene Thatsache und der Vergleich mit anderen, in gleicher Weise wirkenden unorganischen Giften ist eine weitere Stütze dafür, dass die reducirende Wirkung das eigentlich Schädliche ist. Unter den oben genannten Versuchsbedingungen wird die phosphorige Säure offenbar so rasch und glatt zu Phosphorsäure oxydirt, dass ihrem Wirken damit sofort eine Schranke gesetzt wird. Eine andere Frage aber ist es, ob Letzteres auch dann der Fall ist, wenn sie nach Phosphorvergiftung innerhalb der Gewebe im Status nascens sich befindet. Gleichwerthig kann es doch nicht sein, ob sich der chemische Process innerhalb eines Organes, z. B. der Leber, selbst abspielt, oder ob im Unterhautzellgewebe und dessen Gefässen die Oxydation so schnell sich vollzieht, dass dadurch das Gift unwirksam gemacht wird, ehe es überhaupt zu den der Phosphorwirkung speciell unterworfenen Organen gelangen kann.

Digitized by Google

NACHTRAG

zu

Ueber Luftschlucken und Schluckgeräusche.

Von

H. Quincke

(s. dieses Archiv. XXII. Bd. S. 385).

Nach dem Erscheinen meines (Ende October im Manuscript eingesandten) Aufsatzes: „Ueber Luftschlucken und Schluckgeräusche" wurde ich von Herrn C. A. Ewald auf seinen Vortrag in der physiologischen Gesellschaft zu Berlin vom 29. Jan. 1886: „Ueber die Bedeutung des zweiten Schluckgeräusches" (publicirt in E. du Bois-Reymond's Archiv für Physiologie. 1886. S. 376) aufmerksam gemacht, welcher mir zu meinem Bedauern entgangen ist. Ich ersehe aus demselben, dass Herr Ewald schon damals Versuche und Beobachtungen von Menschen mitgetheilt hat, welche bezüglich des zweiten Schluckgeräusches ihn zu sehr ähnlichen Resultaten führten, wie mich meine Versuche an Thieren, und welche namentlich auch schon beweisen, dass das secundäre Schluckgeräusch, wie vor uns Beiden bereits Zenker behauptete, an das Vorhandensein von Luft in der Schluckmasse gebunden ist.

Digitized by Google

IX.

Untersuchungen aus dem physiologischen Institute zu Turin.

Ueber die physiologische Wirkung des Cocains.

Von

Dr. Ugolino Mosso.

Ungeachtet der wichtigen therapeutischen Anwendungen des Cocains fehlten uns bis heute detaillirte Untersuchungen über die physiologische Wirkung dieses Körpers. Es sind speciell die toxischen Dosen, welche in ihren Wirkungen auf den Organismus am allerwenigsten berücksichtigt wurden.

Um nicht schon bekannte Dinge hier zu wiederholen, werde ich die schätzenswerthe Arbeit B. v. Anrep's über das Cocain [1]), die er im Jahre 1879 unter Leitung des Prof. Rossbach veröffentlicht hat, zum Ausgangspunkt nehmen und von meinen Erfahrungen und Beobachtungen nur diejenigen niederschreiben, die mir nützlich zur Ergänzung jener ersten Arbeit Anrep's scheinen, hierbei gleichzeitig jene Untersuchungen in Berücksichtigung ziehend, die successive von anderen Forschern über die physiologische Wirkung des Cocains angestellt wurden.

I.

Wirkung des Cocains auf das Nervensystem der kaltblütigen Thiere.

Ich wiederholte die von Anrep an Fröschen angestellten Untersuchungen und ich kam zu Ergebnissen, die mit seinen Folgerungen nicht vollkommen übereinstimmen. Anrep sagt [2]):

„In erster Linie und am vollkommensten lähmt das Cocain die sensiblen Nervenendigungen, dann die sensiblen Nerven selbst. Auch setzt es die Erregbarkeit der motorischen Nerven beträchtlich herab, ohne sie, oder das Rückenmark gänzlich zu lähmen."

1) Ueber die physiolog. Wirkung des Cocains. Pflüger's Archiv. XXI. Bd. S. 38. 1879.

2) Op. cit. S. 57.

Digitized by Google

Indem ich mich der J. Müller'schen Methode zur Verhütung des Eindringens des Giftes in eine Gliedmasse bediente, isolirte ich den N. ischiadicus auf einer Seite, zog unten einen Faden durch und vollführte eine Massenligatur der Musculatur und der Gefässe des Schenkels mit Ausschluss des Nerven.

1. Experiment.

Einem nach dem eben angegebenen Modus präparirten Frosch von 30 g Gewicht injicirte ich um

4 h. 35 m. in die Bauchhöhle mittelst einer Pravaz'schen Spritze 0,008 Cocain (2proc. Lösung).[1])

4 h. 36 m. Die Athembewegungen haben aufgehört; der Frosch lässt sich ruhig auf den Rücken und in alle möglichen Positionen stellen; die Empfindlichkeit ist jedoch vorhanden.

4 h. 37 m. Muskeln schlaff, Augen nicht mehr vorspringend; die durch Comprimirung einer Extremität hervorgerufenen mechanischen Reize erzeugen eine schwache Contraction, die sich durch ein Zittern der Muskeln an der entgegengesetzten Extremität kundgiebt.

4 h. 38 m. Jedweder mechanische Reiz, der auf die vorderen und hinteren Gliedmassen ausgeübt wird, ist nicht im Stande, eine Reflexbewegung hervorzurufen. Durch elektrische Reizung des Schenkels, wo kein Gift eingedrungen ist, mittelst starker Inductionsströme, wird wohl eine locale Contraction des Gastrocnemius veranlasst, jedoch nicht eine Reflexbewegung in anderen Theilen des Körpers hervorgerufen.

Bei Reizung der übrigen Körpertheile mittelst starker Ströme bleibt die präparirte Extremität desgleichen unbeweglich. Nach Durchschneidung der Nerven an beiden Seiten in der Regio lumbalis und bei methodischer Reizung derselben, so dass ich deren Reizbarkeit vergleichen kann, finde ich, dass die Muskeln an der hinteren Extremität bei sehr schwachen Strömen auf denselben Reiz mit gleicher Kraft sich zusammenziehen.

Aus diesem Experiment geht hervor, dass das Cocain eine Paralyse der peripheren Endigungen der motorischen Nerven nicht erzeugt, dass die Paralyse central und nicht peripher ist, und dass die Reizbarkeit des N. ischiad. zur Zeit des Fehlens der Reflexbewegungen nicht merklich verschieden ist auf der gesunden Seite und auf jener, wo das Gift gewirkt hat. Dasselbe Experiment wiederholte ich, nachdem ich, nach der Angabe Cl. Bernard's, die Lumbarnerven isolirt hatte. Ich unterband Abdomen und Haut derart, dass das Cocain mit den Nerven der hinteren Extremitäten nicht in

1) Bei meinen Untersuchungen gebrauchte ich speciell das Cocain aus der Fabrik Böhringer und Söhne in Mannheim und das synthetische Cocain Merk's, welches ich mit dem Cocain anderer Provenienz verglich und welches identische Resultate gegeben hat. Ich hebe hervor, dass ich durchgehends das Cocainum muriaticum angewendet habe.

Digitized by Google

Berührung kommen konnte, und erhielt das nämliche Resultat, d. i. vollständiges Fehlen der Reflexacte bei jedem mechanischen und elektrischen Reiz, welchen man auf was immer für einen Körpertheil wirken liess. Die Application von starken Strömen an der Wirbelsäule, entsprechend der Schulterhöhe, bewirkte eine bedeutende Contraction der vorderen Extremitäten, die hart an den Thorax gezogen wurden; sie veranlasste jedoch keine Bewegung der hinteren Gliedmassen. Bei einem durch starke Dosen Cocain vergifteten und abgeköpften Frosche, bei welchem die Elektroden mit der Rückenmarkssubstanz in Berührung gebracht werden, stellen sich Contractionen der benachbarten Muskeln ein, es tritt jedoch auch bei starken elektrischen Reizen keine Bewegung an den hinteren Extremitäten auf.

Auf Grund dieser Beobachtungen muss der Schluss gezogen werden, „dass das Cocain in hohen Dosen das Rückenmark paralysirt, während die motorischen und sensiblen Nerven in ihrem peripheren Theile noch intact sind. Die Leitungsfähigkeit des Rückenmarks ist aufgehoben und die an der Erzeugung von Reflexbewegungen theilnehmenden Nervenzellen sind ausser Function gesetzt.“ — Der Wirkungsmechanismus des Cocains ist verschieden von jenem des Curare und des Strichnins, und nur in dem letzten Stadium der Vergiftung durch starke Dosen setzt das Cocain die Erregbarkeit der motorischen Nerven herab.

Ich muss hervorheben, dass ich mit der gleichen Menge Cocain energischere Wirkungen als Anrep erhalten habe. Die Dosen von 0,005—0,01, die er als mittlere ansieht, muss ich hingegen als hoch betrachten. Diese Differenz hängt wahrscheinlich von der höheren Temperatur, bei welcher ich meine Experimente vorgenommen habe, und vielleicht auch von dem Gewichte der Frösche ab, indem die meinigen 30 g nicht überstiegen, während die Frösche, die in deutschen Laboratorien benutzt werden, im Allgemeinen grösser sind. Ich glaube nicht, dass das von mir angewendete Cocain wirksamer als jenes Anrep's gewesen sei, weil ich für die gleichen Dosen bei Hunden eine solche Differenz nicht wahrnehmen konnte.

Die mit mittleren und hohen Dosen behandelten Frösche bieten das charakteristische Aussehen jener Frösche, welche mit narkotischen Substanzen vergiftet werden, welche die Functionen des Nervensystems schwer alteriren und auch ganz aufheben. Die Athembewegungen hören auf, die Augen sind tief gesunken, der Kopf neigt sich infolge seines eigenen Gewichtes nach unten und der Mund berührt

Digitized by Google

den Tisch, auf welchem das Thier liegt; die Muskeln sind schlaff und ohne Tonicität.

Lymphherzen. — Die Lymphherzen hören unmittelbar zu pulsiren auf. Um mich zu vergewissern, dass dieses plötzliche Stillstehen von der aufgehobenen Function des Rückenmarkes und nicht von der localen Wirkung des Cocains auf die Muskelfasern der lymphatischen Herzen bedingt ist, habe ich 0,002 Cocain in den Musc. gastrocnem. eines Frosches injicirt, während ich die Bewegungen der beiden lymphatischen Herzen nahe dem Os cox. beobachtete. In dem Momente, wo vermittelst der Massage ein Theil des Cocains in das rechte lymphatische Herz eindrang, bemerkte ich eine Verlangsamung und hierauf ein Aufhören seiner Bewegungen, aber nicht lange währte es und das Herz fing wieder zu pulsiren an, und da die eingeimpfte Menge des Mittels nicht im Stande war, eine Lähmung des Rückenmarks zu erzeugen, so fuhren die Pulsationen der Herzen ins Unendliche fort.

II.

Allgemeine durch Cocain hervorgerufene Vergiftungserscheinungen bei warmblütigen Thieren.

Individuelle Verschiedenheiten in Bezug auf die Dosen.

Bei Hunden erzeugen Dosen von 0,015 — 0,02 schon ziemlich schwere Intoxicationserscheinungen. Man beobachtet jedoch so beträchtliche individuelle Unterschiede, dass es zur Unmöglichkeit wird, genaue Angaben in Bezug auf die Dosen zu machen. Bei manchen Hunden rufen schon geringe Dosen (0,005 pro Kilo) manifeste Vergiftungssymptome hervor. Das Thier verändert seine Physiognomie und ist wie erschrocken; es hat Hallucinationen, gehorcht nicht mehr, führt abnorme Bewegungen mit dem Maule aus, läuft zwecklos umher, die Pupille ist erweitert und es tritt Schaum aus dem Maule heraus. Unter diesen Erscheinungen von vermehrter Erregbarkeit steigt in bemerkenswerthem Grade die Körpertemperatur.

Hingegen habe ich einige Hunde gefunden, die der Cocainwirkung grossen Widerstand entgegensetzten. Unter Anderem führe ich das Beispiel eines Hundes an, bei welchem eine 6fache Menge Cocain (0,03 pro Kilogramm) fast wirkungslos blieb. Die letale Dosis für Hunde wäre nach meinen Erfahrungen 0,03 pro Kilogramm. Nun will ich über zwei Fälle kurz berichten, die nach meinen bisherigen Beobachtungen das Minimum und Maximum der Empfindlichkeit gegen Cocain repräsentiren.

Digitized by Google

2. Experiment. — 20. Mai 1886.

Pudelhund von 8570 g Gewicht. Temperatur im Rectum 39,5°[1]), Puls 85, Respiration 24; das Thier ist sehr ruhig.

3 h. 10 m. Subcutane Injection von 0,17 Cocain (0,02 pro Kilo). Kurze Zeit hierauf legt sich das Thier nieder.

3 h. 16 m. Pupille ziemlich dilatirt.

3 h. 28 m. Das Thier hat die anfangs eingenommene Lage nicht verändert. Schmerzempfindlichkeit normal.

4 h. Das Thier hat spontan die Position gewechselt, es geht wie ein gesunder Hund; bei Einführung des Thermometers in das Rectum reagirt es nicht. Temperatur 40,0°, Puls 94, Respiration 26.

4 h. 45 m. Es erfolgen von Zeit zu Zeit laute Exspirationen, die an das Geräusch bei der Brechbewegung erinnern. Das Thier geht im Laboratorium herum und zeigt keine Vergiftungserscheinungen. Am darauffolgenden Morgen finde ich das Thier gesund und ich wiederhole das Experiment mit einer grösseren Menge Cocain, um zu sehen, ob es wirklich der Wirkung dieses Giftes widerstehen kann.

9 h. 33 m. Vorm. Temperatur 40,2°, Puls 90, Respiration 25.

9 h. 38 m. Injection von 0,24 Cocain an verschiedenen Stellen unter der Haut. Kurze Zeit darauf legt sich das Thier nieder und nimmt dieselbe Position von gestern an.

9 h. 40 m. Ich beobachte keines der für eine Cocainvergiftung charakteristischen Phänomene, nur die Pupille ist erweitert; der Hund ist weniger lebhaft, er nähert sich nicht, wenn man ihn ruft, er wehrt jede Speise ab.

9 h. 45 m. Er leckt beständig die Lippen.

10 h. 15 m. Das Thier ist mehr unruhig, es geht im Zimmer umher und leckt die Lippen in einem fort. Dieses Symptom habe ich oft bei Hunden nach Verabreichung kleiner Dosen gesehen (0,015 bis 0,02). Es ist dies ein subjectiver Eindruck und eine Geschmackshallucination, sowie wir bald bei demselben Hunde eine andere Hallucination des Geruchssinnes constatiren werden. Bei diesem und anderen Experimenten, die ausgeführt wurden, um die Hallucinationen der Sinne constatiren zu können, trugen wir die allergrösste Sorge zur Beseitigung des Zweifels, das Thier hätte sich geleckt, weil es den bitteren Geschmack des Cocains empfunden, wovon vielleicht ein Tropfen zufällig auf die Körperoberfläche und von hier in das Maul des Hundes gelangt war.

10 h. 25 m. Das Thier ist aufgestanden, schreitet im Zimmer umher, leckt fortwährend die Lippen und bringt die Zungenspitze an die Nüstern. Bei den Wendungen hält es sich zuweilen unsicher aufrecht.

10 h. 30 m. Es geht umher und spürt in allen Ecken, als ob es von einer Hallucination befallen wäre; läuft um den Tisch herum, den Boden spürend, und fährt fort die Nase zu lecken. Es gelingt schwer, die Zahl der Pulse und der Respirationen zu zählen, weil der Hund

1) Alle Temperaturbestimmungen, welche in vorliegender Arbeit angeführt sind, wurden im Rectum vorgenommen.

Digitized by Google

sich sehr unruhig geberdet und sich loszumachen sucht, wenn man ihn festhalten will.

10 h. 40 m. Das Thier ist ruhiger. Temperatur 40,7°.

11 h. 25 m. Temperatur 41°. Das Thier zeigt nicht mehr Geschmacks- oder Geruchshallucinationen, geberdet sich jedoch sehr unruhig; es gehorcht der Stimme, die es ruft.

7 h. 30 m. Temperatur 40,6°; Aussehen normal; an den folgenden Tagen zeigte sich an ihm nichts Auffallendes.

An diesem Beispiele haben wir gesehen, dass eine starke Dosis Cocain (0,02—0,03 pro Kilo) in zwei aufeinanderfolgenden Tagen wenig beträchtliche Wirkungen erzeugt hat.

Ich will jetzt ein anderes Experiment mittheilen, bei welchem, wie es auch gewöhnlich der Fall ist, eine gleiche Dosis Cocain den Tod zur Folge hatte.

3. Experiment. — 20. Mai 1886.

Hündin englischer Raçe, lebhaft, Gewicht 3930 g.

4 h. Temperatur 39,3°, Puls 120, Anzahl der Respirationen ist schwer festzustellen, da das Thier nicht einen Augenblick ruhig bleibt.

4 h. 9 m. Subcutane Injection von 0,12 g Cocain an zwei verschiedenen Körperstellen (also 0,03 pro Kilo). 1 Minute später ist die Physiognomie des Thieres schon verändert, die Pupille ist stark dilatirt; das Thier zeigt grosse Unruhe.

4 h. 11 m. Es hält sich nicht gut auf den Beinen, es geht nicht und die Extremitäten stehen weit von einander ab, das Aussehen verräth Angst, ein deutlicher Tremor sichtbar.

4 h. 12 m. Ich drücke mit dem Nagel auf die zwischen den Zehen gespannte Haut: das Thier reagirt nicht, die Athmung ist erschwert; es stellen sich Krämpfe ein, die bald sehr intensiv werden. Die Extremitäten bleiben rigid für die Dauer von 4—5 Secunden; Kopf und Hals werden während der Krämpfe stark nach rückwärts geschleudert; Puls 120.

4 h. 13 m. Ein neuer tetanischer Anfall, wiederholte Brechbewegungen; Schaum aus dem Maule; während des Anfalles sperrt es das Maul rasch auf und zu, bellt jedoch nicht. Die Krampfanfälle wiederholen sich fast alle 10 Secunden, zuweilen sind es nur einfache Erschütterungen, die etwas über 1 Secunde dauern; die Dauer ist manchmal auch 4 — 5 Secunden.

4 h. 16 m. Die Anfälle sind mehr frequent, sie folgen aufeinander in Intervallen von 6—7 Secunden.

4 h. 17 m. Temperatur 40,2°.

4 h. 20 m. Extremitäten unempfindlich, auch bei starkem Drucke reagirt das Thier nicht; die Anfälle kehren alle 10 Secunden wieder und dauern circa 2 Secunden; die Beine werden stark gestreckt; in den freien Intervallen athmet es regelmässig, auf 5 Secunden fallen circa 12 bis 15 Athembewegungen. Die Inspirationen sind nicht so tief, die Respiration ist jedoch hinreichend, weil die Zunge gut roth gefärbt erscheint.

Digitized by Google

4 h. 25 m. Die Anfälle kehren regelmässig circa 10 mal in 1 Minute wieder und sind von etwas längerer Dauer.

4 h. 35 m. Temperatur 41,7°.

4 h. 36 m. Es erfolgt ein sehr intensiver tetanischer Krampfanfall, der Thorax bleibt auf der Höhe der Inspiration stehen, kurz darauf hört das Herz auf zu schlagen und das Thier ist todt.

4 h. 38 m. 2 Minuten später ist die Temperatur im Rectum 42,10°.

4 h. 39 m. Temperatur 42,25°.

4 h. 40 m. Temperatur 42,35°.

4 h. 42 m. Temperatur 42,40°.

Dann beginnt die Temperatur niedriger zu werden.

Eine der interessantesten Erscheinungen, die ich an dem eben berichteten Falle gesehen, ist die Regelmässigkeit der Wiederkehr der Krämpfe. Ich führe eine Curve der Brustrespiration an, die ich mit dem Mareyschen Pneumographen um 4 h. 24 m. geschrieben habe. Die ganze Curve in Figur 1 begreift einen Zeitraum von 30 Secunden, woraus erhellt, dass die Respiration beschleunigt war. — Von links anfangend (wie übrigens alle folgenden Curven geschrieben wurden) ersieht man, dass das Thier etwa 16 Respirationsbewegungen gemacht, hierauf erfolgt ein Tetanusanfall; da vollführt der Thorax eine tiefe Inspiration und bleibt dilatirt, während er einige unregelmässige Athembewegungen macht. Die Krämpfe wiederholen sich mit demselben Rythmus durch 4—5 aufeinanderfolgende Minuten. Diese Regelmässigkeit in der Wiederkehr der Anfälle genügt an sich zum Beweise, dass die durch Cocain bewirkten Krämpfe nicht wie die Strychninanfälle reflexer Natur sind. Das Thier lag auf dem Boden oder auf dem Tische; ich trug jede Sorge, damit keine äussere Ursache Anlass zu Reflexerscheinungen geben könnte und dessenungeachtet wiederholten sich die Krämpfe

Fig. 1. Respirationsbewegungen eines Hundes während der convulsiven Anfälle in A, B, C, D, E.

Digitized by Google

regelmässig mit dem in Figur 1 gezeichneten Rythmus. Aber nicht bei allen Hunden stellen sich diese Krampfanfälle mit der gleichen Regelmässigkeit ein. Wenn auch diese Fälle nicht selten sind, bilden sie doch nicht die Regel. Aber auch, wenn die Krämpfe nicht nach regelmässigen Intervallen wiedereintreten, so können sie doch von jenen durch Strychnin hervorgerufenen leicht unterschieden werden. Der Trismus fehlt häufig; bei jedem Anfall öffnet und schliesst das Thier den Mund wiederholt, es führt beständig Schlingbewegungen aus und der Tetanus befällt nicht alle Muskeln und ist nicht so stark wie bei Vergiftungen durch Strychnin.

„Die durch Cocain hervorgerufenen convulsiven Anfälle sind nicht vermehrte Reflexbewegungen, weil sie nicht von äusseren Ursachen abhängen.“ — Die nervösen Reize, welche diese Anfälle erzeugen, haben ihren Ursprung in den Centren, und da uns die intime Natur dieser Convulsionen völlig unbekannt ist, können wir voraussetzen, dass sie von Nutritionsstörungen abhängen, die nach mehr oder weniger kurzer Zeit genug ausgeprägt sind, um eine spasmodische Contraction der Muskeln zu erzeugen. Diese Annahme wird durch die Thatsache unterstützt, dass bei Hunden und Meerschweinchen, wenn sie schon einmal auf externe Reize nicht reagiren, die Anfälle doch spontan und mit unveränderter Intensität erfolgen.

Das Vorhandensein von Krämpfen zu einer Zeit, wo die Reflexbewegungen aufgehoben sind und das Thier gegen jeden äusseren Reiz unempfindlich bleibt, würde beweisen, dass das Rückenmark Reize, die sich in den motorischen Centren entwickeln, bis zu den Muskeln zu leiten fähig sei, während ihm die Fähigkeit abgeht, gegen Reize, die von sensiblen Nerven kommen, zu reagiren; oder es würde darthun, dass die in den Nervencentren durch die Cocainwirkung erzeugten Reize stärker sind, als irgend welcher äussere Einfluss, der vermöge der centripetalen Nerven bis zu dem Rückenmark geleitet wird.

III.

Wirkung des Cocains auf das Nervensystem der Warmblüter.

Es giebt einen charakteristischen Unterschied zwischen der Cocainwirkung auf Kalt- und Warmblüter; denn bei Fröschen giebt sich, wie gross auch die Dosis sein mag, eine Krampfwirkung nicht kund, während bei Warmblütern die Erzeugung von Krämpfen die charakteristische Wirkung des Cocains ist. Wenn jedoch die Dosen excessiv stark sind, oder das Thier eine bedeutende Empfind-

Digitized by Google

lichkeit gegen Cocain zeigt, so kann der Tod ohne Tetanuserscheinungen mit Symptomen allgemeiner Paralyse erfolgen: Aufgehobensein der Sensibilität, Verschwinden der Reflexbewegungen, Stillstehen der Respiration, grosse Herzschwäche und Lähmung der Blutgefässwandungen. Die Nervencentren werden derart alterirt durch starke Dosen (0,03—0,04 pro Kilo), dass die unmittelbar vor dem Stillstehen der Respiration vorgenommene künstliche Athmung unzureichend ist zur Forterhaltung des Lebens.

Anrep hat schon mit grosser Exactheit die durch kleine Dosen Cocain hervorgerufenen Vergiftungsphänomene beschrieben; ich werde mich also hierbei nicht weiter aufhalten, indem ich auf die Arbeit Anrep's verweise. Hingegen werde ich in specieller Weise jene Erscheinungen berücksichtigen, die infolge hoher und letaler Dosen auftreten, da dieses Kapitel von Anrep nicht behandelt und, soweit mir bekannt, bisher von Niemandem einer ausführlichen Analyse unterzogen worden ist.

Verabreicht man das Cocain in hohen Dosen, so kann das Erregungsstadium mehr oder weniger lange dauern. Zuweilen, wenn das Thier in einem Zustande grosser psychischer Erregung sich befindet, kann schon eine Verminderung der Tastempfindlichkeit constatirt werden; bei leichtem Drucke auf die Extremitäten zieht sie das Thier nicht gleich zurück. In einem vorgeschritteneren Stadium lässt sich das Thier, ohne zu reagiren, die Extremitäten auseinanderbringen, oder es bleibt stehen mit nach hinten gestreckten hinteren Beinen, und andere Zeichen weisen darauf hin, dass an den hinteren Extremitäten die Tastempfindlichkeit nicht mehr vorhanden ist, während die vorderen noch empfindlich sind, fast wie im normalen Zustande.

Nach dieser Periode, oder auch während derselben, zeigen sich die ersten Bewegungsstörungen. Das Thier geht schwerfällig, die hinteren Extremitäten knicken sich von Zeit zu Zeit ein, beim Umwenden schwankt das Thier.

Die Alterationen der Sensibilität gehen den Bewegungsstörungen voraus. Bei seinen Bewegungen sucht das Thier den Körper mit den vorderen Extremitäten zu unterstützen und daher geht es bucklig. Oft hält sich das Thier auf den Hinterbeinen, wenn die Empfindung an den Zehen schon ganz verschwunden ist, so dass es bei starkem Drucke auf dieselben (z. B. indem man das ganze eigene Körpergewicht auf die Zehen wirken lässt) nicht flieht, nicht bellt und häufig nicht einmal den zusammengedrückten Fuss zurückzieht.

Anfangs scheinen die Patellarreflexe erhöht, um später, aber

Digitized by Google

während der Hund noch im Stande ist, willkürliche Bewegungen auszuführen, ganz zu verschwinden. Die convulsiven Anfälle treten plötzlich auf, wie der Tetanus bei Strychninvergiftung. Manchmal geht ein leichtes Schütteln der Extremitätenmusculatur und der Hautmuskeln voraus, aber in der grossen Mehrzahl der Fälle bleibt das Thier vor Eintritt des Anfalles einige Secunden mit starren Extremitäten, während es wiederholt das Maul kräftig öffnet und schliesst. Ich habe Hunde gesehen, welche die Beine wie beim Schwimmen hin- und herbewegten, oder auf dem Boden um die Längsaxe des Körpers hinrollten. Wenn die Anfälle mit Heftigkeit sich einstellen, dann betheiligen sich daran sämmtlich Muskeln des Körpers; die Extremitäten werden mit Kraft gestreckt und zittern wie beim Tetanus. Die Bauchmuskeln sind contrahirt, der Thorax bleibt in inspiratorischer Stellung stehen und der Kopf wird nach hinten geworfen; in diesem Moment findet desgleichen eine Contraction der Blasen- und Darmmuskeln statt, weshalb die Thiere Urin und Fäces abgehen lassen.[1])

Wenn man einem Hunde den N. ischiadicus durchschneidet zur Zeit, wenn infolge der Cocainwirkung starke Krämpfe bestehen, so hören dieselben an der entsprechenden Extremität sofort auf, während sie an anderen Körpertheilen, die mit den Nervencentren in Beziehung sind, in intensiver Weise fortdauern. Dieses Experiment beweist, dass die durch Cocain hervorgerufenen Muskelcontractionen nicht von einer Localwirkung auf die Nervenendigungen oder die Muskelsubstanz, wohl aber von einem centralen nervösen Vorgang abhängen, der im Rückenmark oder Gehirn seinen Sitz hat.

Ich führe im Folgenden ein Experiment an zur besseren Kenntnissnahme jener Erscheinungen, die bei der Vergiftung mit letalen Dosen beobachtet werden, und behalte mir vor, später in einem besonderen Kapitel auf den Mechanismus des eintretenden Todes näher einzugehen.

4. Experiment. — 15. Juli 1886.

Einem kleinen Hunde von 5450 g Gewicht, welcher an nervösem Husten litt, injicire ich in die Bauchhöhle 0,10 Cocain. 2 Stunden p. m. Rectaltemperatur 39,1°.

2 h. 5 m. Brechbewegungen.

2 h. 6 m. Stiche in die Extremitäten lassen keine Veränderung in der Sensibilität erkennen.

2 h. 8 m. Thier sehr unruhig; beim Herunterspringen vom Tische

1) S. die Wirkung des Cocains auf den Geschmackssinn. V. Aducco und U. Mosso, Centralbl. f. medic. Wiss. 1886. S. 372.

Digitized by Google

schlägt es mit dem Kopf auf den Boden, weil es die Extremitäten beim Falle nicht genug unterstützt haben.

2 h. 9 m. Die hinteren Gliedmassen sind weniger empfindlich als die vorderen; wenn man sie leicht drückt oder sticht, zieht sie das Thier nicht zurück; wenn man sie jedoch stark drückt, so schreit es auf und bewegt sie.

2 h. 10 m. Der Husten dauert wie früher fort. Die verabreichte Dosis Cocain hat nicht im Geringsten diese nervöse Störung modificirt. Respiration mehr beschleunigt.

2 h. 11 m. Das Thier hält sich nicht gut auf den Hinterbeinen; es versucht den Schwerpunkt auf die vordere Körperhälfte zu bringen und geht daher bucklig; die Wirbelsäule bildet eine starke Curve mit der Convexität nach oben. Beim Gehen hebt es stark die Beine.

2 h. 13 m. Hält man das Thier an der Halshaut in die Höhe und prüft die Patellarreflexe, so findet man, dass selbige noch normal oder etwas über die Norm sind.

2 h. 14 m. Das Thier fällt, steht aber gleich wieder auf. Wenn es sich umwenden will, biegt sich der Hintertheil des Körpers und das Thier fällt um. Beträchtlicher Schaum aus dem Maule.

2 h. 15 m. Reflexe vorhanden infolge mechanischer Einwirkungen, die intensive Schmerzen erzeugen.

2 h. 16 m. Es werden weitere 0,04 g Cocain subcutan injicirt.

2 h. 17 m. Es erfolgt ein starker Krampfanfall, der wahrscheinlich nicht dieser letzten Dosis Cocain zuzuschreiben ist, weil die Zeit zu deren Absorption nicht hinreicht. Die Sensibilität ist sehr herabgesetzt.

2 h. 18 m. Ein weiterer Krampfanfall mit starkem Trismus. Das Aussehen des Thieres während der Anfälle zeigt grosse Analogie mit dem Strychnintetanus.

2 h. 20 m. Man führt die Tracheotomie aus und beginnt mit der künstlichen Athmung. Wegen des sehr starken Tetanus ist das Thier ganz starr. Sensibilität ist nicht völlig verschwunden. Wenn man in den freien Intervallen stark mit den Nägeln auf die Zwischenzehenmembran drückt, zieht das Thier die gereizte Pfote zurück, während die auf der anderen Seite nicht bewegt wird.

2 h. 23 m. Die künstliche Respiration macht die Krampfanfälle nicht aufhören; kein Asthma, auch wenn die künstliche Athmung sehr lebhaft bewerkstelligt wird.

2 h. 32 m. Temperatur 41,7 °. Trotz dieser bedeutenden Erhöhung der Temperatur ist die Respiration nicht sehr frequent. Es wird die Carotis blossgelegt und aus derselben 10 ccm Blut, behufs Untersuchung, entnommen.

2 h. 38 m. Temperatur 41,9°. Die convulsiven Anfälle dauern fort. Es fehlen die Patellarreflexe; die Reflexbewegungen der Augenlider zeigen sich noch, wenn man die Conjunctiva berührt. An den Extremitäten veranlassen starke Reize das Zurückziehen der gereizten Gliedmasse. Es zeigt sich keine Reaction an anderen Körpermuskeln.

2 h. 44 m. Starker und andauernder Tetanus. Temperatur 42,3°. Respiration 32. Die Conjunctiva ist noch immer empfindlich.

4 h. 50 m. Das Thier wird durch Verblutung getödtet.

Digitized by Google

Wirkung des Cocains auf Hunde mit durchschnittenem Rückenmark.

Um den Ursprung der dem Cocain charakteristischen Krämpfe zu ermitteln, habe ich eine ganze Reihe von Experimenten ausgeführt, nachdem ich das Rückenmark zwischen Atlas und Occiput durchschnitt.

5. Experiment. — 6. Juli 1886.

Einem Hunde, 10 Kilo schwer, lege ich die Atlanto-occipital-Membran bloss und durchschneide das Rückenmark um 3 h. 20 m. Respiration künstlich, Puls 18 in 15 Secunden. Blutdruck 260 mm.

3 h. 27 m. Durchschneidung der beiden Vagi am Halse.

3 h. 30 m. Puls 40 pro 15 Secunden. Der Blutdruck schwankt zwischen 200 und 220 mm.

3 h. 33 m. Seit 2 Minuten ist der Blutdruck beständig zwischen 110 und 120 mm. Es werden 0,04 Cocain in die Jugularis eingespritzt.

3 h. 34 m. Blutdruck 150—160, Puls 35 pro 15 Secunden. Weitere 0,04 Cocain. Der Druck steigt auf 160 und 180. Pupille erweitert.

3 h. 35 m. Es fehlen die Reflexe bei Berührung der Augenbindehaut. Puls 30 in 15 Secunden.

3 h. 36 m. Weitere 0,04 Cocain. Der Druck steigt nach dieser letzten Injection nicht mehr.

3 h. 39 m. Man setzt die Athmung auf 20 Secunden aus, um zu sehen, ob die Gefässe gegen die Asphyxie reagiren; der Druck wird jedoch nicht höher.

3 h. 40 m. Wenn man mit dem Bistouristiel leise auf die Schnauze des Thieres klopft, dann schliesst es die Augenlider. Ich überzeuge mich, dass die Conjunctiva unempfindlich ist, und dass die Reflexe fehlen, wenn man die Cornea berührt, während sie hingegen nicht ausbleiben, wenn man auf die Nase des Thieres klopft. Die Pupille ist dilatirt, aber an dem Rande empfindlich; es findet reflectorische Pupillenverengerung statt, wenn man einen Sonnenstrahl auf die Augen reflectiren lässt.

3 h. 41 m. Es bewegt Augen und Augenlider; die Reizbarkeit am Kopfe des Thieres ist offenbar erhöht. Wenn man dem Thiere die Hand so vorhält, als ob man mit den Fingern in seine Augen fahren wollte, so schliesst es die Augenlider. Die Cornea, die früher trocken war, ist jetzt wegen abundanter Thränensecretion feucht geworden. Die Pupille ist immer dilatirt; schliessen sich die Augenlider, so erweitert sie sich noch mehr, während beim Oeffnen sie sich restringirt. Das Maul wird bewegt; das Thier macht eine Art inspiratorischer Bewegungen. Bedeutender Speichelfluss.

3 h. 43 m. Wenn man auf die Interdigitalmembran der hinteren Extremität mit dem Nagel drückt, zieht das Thier dieselbe mit Kraft zurück; es vollführt diesen Act in zwei Zeitmomenten: zuerst zieht es die Extremität zurück und flectirt sie dann im Hüftgelenk. Es bewegt fortwährend den Kopf.

3 h. 45 m. Patellarreflexe erhöht; an den Extremitäten ist die Sensibilität wiederhergestellt, die Reflexbewegungen aber zeigen sich nur an jener Extremität, die mechanisch gereizt wird.

Digitized by Google

3 h. 49 m. Reizung mit dem Strom eines Inductionsapparates. Die Intensität des Stromes ist eine derartige, dass er kaum auf der Zunge vertragen werden kann. Wenn die Elektroden an die Interdigitalmembran applicirt werden, sucht das Thier die Pfote zurückzuziehen, dann bringt es den Schweif zwischen die Beine; die Bauchmuskeln contrahiren sich und die gereizte Extremität extendirt sich in tetanischen Contractionen. Diese Beobachtung beweist, dass die Erregbarkeit des Rückenmarkes gesteigert ist.

3 h. 55 m. Wenn man auf das Bein klopft, so wird es starr; bei Compression des Nerv. cruralis stellt sich gleichfalls Tetanus ein. Diese Beobachtung, die ich wiederholt gemacht, weist daraufhin, dass die Reizbarkeit des Rückenmarkes erhöht ist. Wird der Nerv. cruralis der einen Seite gereizt, so treten Contractionen auch an der entgegengesetzten Seite auf. Der Tetanus erscheint nicht so plötzlich, wie auf Strychnin; nach der Reizung verstreichen 3 Secunden, ohne dass man etwas zu sehen bekommt, dann erst beginnt die Extremität, sich zu extendiren und wird allmählich rigide, jedoch nicht derart, dass sie bei einiger Anstrengung mit der Hand nicht gebogen werden könnte. Es ist dies ein Zustand von Katalepsie, ähnlich jener, die bei Hysterischen durch Comprimirung der Nerven hervorgerufen werden kann.

4 h. 7 m. Es wird eine weitere Injection von 0,04 Cocain vorgenommen.

4 h. 8 m. Der Blutdruck sinkt sogleich, dann steigt er in die Höhe und schwankt um 50 mm herum. Wenn man auf die Zwischenzehenmembran drückt, so zieht das Thier den Fuss zurück; bei Compression des Cruralnerven wird die entsprechende Extremität rigide. Diese Erscheinung hängt von einem centralen Reflexacte ab und nicht von einem peripheren Vorgang, denn wenn man den Nerv. ischiad. durchschneidet und gleich darauf den Nerven reizt, so erhält man nicht die frühere Muskelcontraction.

4 h. 11 m. Es bewegt spontan die Vorderbeine. Diese Beobachtung zeigt uns, dass das Rückenmark für sich allein hinreicht, um Contractionen zu erzeugen, ohne dass sich daran das Gehirn betheilige.

4 h. 15 m. Man setzt mit der Athmung aus; der Blutdruck sinkt von 40 auf 30 mm. Kurze Zeit darauf wird die Respiration wieder bethätigt, der Druck steigt neuerdings. Das Thier bekommt einen Tetanusanfall; Blutdruck 60.

4 h. 17 m. Es wird mit der künstlichen Respiration definitiv aufgehört. Herz schlägt noch gut; Rectaltemperatur 40,3°.

4 h. 18 m. Es beginnt der Asphyxietetanus, welcher vom Schweife anfangend sich über den ganzen Körper ausbreitet.

4 h. 20 m. Druck = Null. Eintritt des Todes. Bei der Autopsie finde ich, dass die Durchschneidung des Rückenmarkes eine vollkommene war.

Schon Anrep hatte Experimente mit Durchschneidung des Rückenmarks unterhalb der Medulla oblongata angestellt, und als er sah, dass unmittelbar nach vollführtem Schnitt die Krämpfe aufhörten, so schloss er, dass diese von einer Einwirkung des Cocains auf das verlängerte Mark abhängen. Anrep sagt, dass vor ihm Danini

Digitized by Google

zu demselben Resultate gelangt war, dass er jedoch, im Gegensatze zu Danini, eine Steigerung der Erregbarkeit an den hinteren Extremitäten nach Durchschneidung des Rückenmarkes, entsprechend dem 6. Brustwirbel, beobachtet habe. Auf Grund dieser Beobachtung kommt Anrep zu dem Schlusse, dass das Cocain das Reflexvermögen des Rückenmarkes erhöht.

Meine Experimente haben diese Schlussfolgerung Anrep's bestätigt und gezeigt, „dass das Rückenmark für sich allein, ohne Betheiligung des Gehirns oder des verlängerten Markes, starke Muskelcontractionen an den Extremitäten hervorrufen kann, welche den durch Wirkung des Cocains beim unverletzten Thiere erzeugten Krampfanfällen gleichen".

Bei der Deutung dieser Thatsachen muss ich darauf Rücksicht nehmen, dass bei meinen Untersuchungen das Cocain gleich nach beendigter Durchschneidung des Rückenmarkes oder nur einige Minuten später verabreicht wurde, ohne erst das Aufhören der Wirkungen des Trauma abzuwarten. Ich werde dieselben Experimente wiederholen, wenn nach Durchschneidung des Rückenmarkes die Effecte des Trauma ganz vorüber sind, und dann hoffe ich noch klarer darthun zu können, dass die Krämpfe der Cocainvergiftung nicht von dem Gehirn oder dem verlängerten Mark abhängig sind.

Die durch Cocain stärker angeregte Thätigkeit des Rückenmarkes, auch wenn dieses durch einen Schnitt von dem verlängerten Mark getrennt ist, geht mit nicht weniger Evidenz aus den bezüglich der Temperatur gemachten Beobachtungen hervor. Bei demselben Hunde betrug die Rectaltemperatur kurz vor begonnenem Experimente 39,7°, sie stieg dann während des Experimentes bis zu 40,4°. Nach Durchschneidung des Rückenmarkes sank sie auf 40,3° herab und infolge des Cocains erreichte sie, trotz durchschnittenem Rückenmark, um 3 h. 48 m. 40,5°. Hierauf begann sie abzunehmen und bei eintretendem Tode zeigte das Thermometer 40,3°. Ich habe noch weitere analoge Beobachtungen gemacht, auf diese werde ich aber in einem späteren Kapitel zurückkommen.

IV.

Wirkung des Cocains auf die Respiration.

Dass die Application des Cocains auf die Schleimhäute selbige anästhetisch macht, ist bekannt. Ich habe versucht mittelst Cocain Anästhesie des Nervus vagus innerhalb der Lungen zu veranlassen, um einige wichtige Fragen bezüglich des nervösen Mechanismus der

Digitized by Google

Respirationsbewegungen studiren zu können. Anstatt eine Cocainlösung in die Trachea hineinzugiessen, bediente ich mich eines Zerstäubungsapparates, um des Cocain gleichmässig in Nebelform in die Bronchien gelangen zu lassen.

6. Experiment. — 13. Januar 1886.

Einem alten Hunde, 7400 g schwer, schneide ich um 2 h. 45 m. die Luftröhre an und lasse die Respirationscurve aufzeichnen, indem ich am Thorax einen Tympanus mit einem Knopfe inmitten der elastischen Membran anbringe. Zur grösseren Bequemlichkeit befestige ich den Tympanus in einer Pincette, die an dem Ende einer Bleiröhre fixirt ist. Diese sitzt ihrerseits auf einem gewöhnlichen Stützapparat, welcher schwer genug ist, damit sich die Bleiröhre biegen und man den Tympanus an jene Stelle des Thorax anbringen kann, von welcher man die Bewegungen aufgezeichnet haben will.

Fig. 2. Normalathmung eines Hundes.

Figur 2 stellt die anfängliche Athmung dieses Hundes dar. Sie erscheint ruhig und regelmässig.

Ich führe das Rohr des Zerstäubungsapparates in die Trachea ein und experimentire zunächst mit einfachem Wasser, um zu sehen, welchen Effect die Einführung zerstäubten Wassers hervorruft. Die Athembewegungen werden sofort energischer und sind um das Zweifache frequenter als normal. Ich berichte nicht weiter über diesen Theil des Experimentes, der nur als Probe gedient und für unseren Zweck keine Wichtigkeit hat.

Nachdem ich circa 15 ccm Wasser zerstäubt hatte, höre ich mit dieser Operation auf. Die noch immer sehr starken Respirationsbewegungen nehmen sowohl an Ausdehnung als auch an Frequenz allmählich ab. Wenn die Athmung beiläufig auf die Norm zurückgekehrt ist, nehme ich die Zerstäubung von 6 ccm Cocainlösung vor, die 0,08 Cocain enthält. Schon während der Zerstäubung ist eine Differenz in der Athmung wahrzunehmen, denn während früher nach Zerstäubung von Wasser 1 Minute lang noch die Athmung stärker und frequenter fortgedauert hatte, sehen wir hingegen jetzt, dass schon während der Einführung von Cocain eine bemerkenswerthe Abnahme in der Intensität der Athembewegungen und eine verminderte Frequenz derselben stattfindet.

In Figur 3 (S. 168) bezeichnet die obere Curve den Zeitpunkt, in welchem mit der Zerstäubung von Cocain aufgehört wurde. Durch 30 Secunden nimmt die Athmung noch ab und dann beginnt eine Periode grösserer Thätigkeit, wo die Athembewegungen stärker und sehr frequent sind. Die

LIBRARY OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA
Digitized by Google

Fig. 3. Acceleration der Athembewegungen durch Cocain.

Pupille ist sehr dilatirt. Die grosse Frequenz der Respirationsbewegungen dauert durch circa 1 Minute fort, während sie an Ausdehnung allmählich abnehmen. Nach 1 Minute werden sie langsamer und unregelmässig. Das Thier ist unruhig; hierauf beginnen die Krämpfe. Die untere Linie in Figur 3 repräsentirt die während dieser Periode geschriebene Curve. Man sieht, wie das Respirium tief alterirt ist, und dass der gewöhnliche Rythmus nicht vorhanden ist. Der Thorax folgt in seinen Bewegungen den Excessen des Krampfes, die sich zu unregelmässigen Zeitperioden einstellen, je nachdem die Krampfanfälle frequenter und stärker werden; die Athmungscurve wird auch unregelmässiger, weil in der Brust- und Bauchmusculatur dieselben Erschütterungen auftreten, die die Muskeln der Extremitäten bewegen.

Nachdem nach Ablauf von 5 Minuten die tetanischen Anfälle an Intensität nicht abgenommen haben, zerstäube ich dem Hunde eine grosse Dosis Cocain (eine Lösung, die 0,15 Cocain enthält). Obwohl diese Dosis doppelt so stark als die vorherige ist, tritt doch keine Veränderung in der Art der Athmung und der Krämpfe auf. Dieselbe Thatsache werden wir auch bei anderen Experimenten sehen. Sie zeigt uns, dass eine kleine Dosis Cocain zur Erzeugung von tiefen Veränderungen genügt, und dass später verabreichte, grössere Dosen nicht im Stande sind, das Symptomenbild merklich zu modificiren. Trismus und beträchtlicher Schaum aus dem Maule; die Pupille bedeutend erweitert. Athmung unregelmässig, mit langen Stillstandsperioden, die den von Krämpfen freien Intervallen entsprechen. Puls 205, Temperatur 39,7°. Zunge cyanotisch. Man beginnt mit der künstlichen Athmung; die Zunge wird viel röther, die Krämpfe jedoch wollen nicht aufhören. Das Thier bewegt fortwährend den Mund und führt Schluckbewegungen aus. Körper un-

Digitized by Google

empfindlich; nur wenn die Zehen der hinteren Extremitäten mit einer Zange zusammengedrückt werden, reagirt es mit schwachen Reflexbewegungen. Dieselben zeigen sich aber sehr verspätet.

4 h. 10 m. Das Thier bricht wiederholt.

4 h. 15 m. Da der Zustand des Thieres ein besserer geworden ist, so wird es losgebunden und auf den Boden gelegt; es kann sich nicht auf den Beinen halten; die klonischen Krämpfe kehren mit verminderter Frequenz wieder, hin und wieder dreht es sich um seine eigene Längskörperaxe.

4 h. 20 m. Neuerdings Erbrechen. Sensibilität sehr herabgesetzt; das Thier reagirt nicht, wenn man auch mit dem ganzen Körpergewicht auf die Pfote tritt. Später erscheint eine Reaction, aber mit sehr bemerkenswerther Verspätung. Obwohl das Thier die Empfindung verloren hat, so trachtet es doch sich aufzurichten.

4 h. 50 m. Wieder Erbrechen.

5 h. 30 h. Das Thier scheint hergestellt zu sein; die Krämpfe haben aufgehört und es kann spontan gehen, ungeachtet seiner grossen Mattigkeit. Herzschläge und Athembewegungen sind aber immer viel frequenter als normal.

Fig. 4. Acceleration der Athem- und Herzbewegungen durch die Wirkung des Cocains.

Um den Wirkungsmechanismus des Cocains und die Natur der durch dieses Mittel in der Frequenz der Athmung und des Pulses hervorgerufenen Veränderungen zu ermitteln, durchschneide ich bei demselben Thiere den Vagus an beiden Seiten des Halses.

Fig. 5. Herz- und Athembewegungen nach Durchschneidung des Nervus vagus während der Wirkung des Cocains.

Die 2 Minuten später geschriebene Curve 5 zeigt, dass die Frequenz der Herzschläge infolge der Durchschneidung des Vagus zugenommen hat; die Frequenz war grösser auch gleich nach der Operation. — Es ist bekannt, dass nach Durchschneidung des Nervus vagus am Halse die Athmung eine charakteristische Form annimmt; es treten nämlich lange Pausen zwischen Ex- und Inspirium auf, und während die Einathmung in ihrer Form nur wenig verändert erscheint, indem sie tiefer als normal wird, geht die Ausathmung rascher vor

Digitized by Google

sich und nimmt einen geräuschvollen Charakter an, wie dies im tiefen Schlafe vorzukommen pflegt; in der Mehrzahl der Fälle wird das Exspirium activ und es vollzieht sich mit solcher Kraft, dass es einem Hustenstoss gleicht.

In unserem Fall zeigt sich nach Durchschneidung des Vagus keine der erwähnten Erscheinungen. Zwischen zwei Respirationen besteht keine Pause und das Exspirium ist von der Norm nicht sehr verschieden. Die einzige hervorzuhebende Thatsache ist die, dass die beim Intactsein der Vagusnerven vorhanden gewesene beschleunigte Respiration langsamer geworden ist. — Bei Wiederholung dieses Experiments an Hunden, welchen ich vorher die Vagusnerven durchschnitt und dann das Cocain verabreichte, habe ich desgleichen eine bemerkenswerthe Acceleration des Respirium constatiren können. Dieses Resultat ist für uns darum von Interesse, weil es zeigt, dass die vermehrte Respirationsfrequenz bei der Cocainvergiftung einer Reizung des Athmungscentrum ihr Zustandekommen verdankt.

7. Experiment. — 10. Juli 1886.

Der einem ruhig athmenden Hund von 9550 g Gewicht um den Thorax geschnallte Marey'sche Pneumograph zeichnet folgende Curve 6 auf:

Fig. 6. Normalathmung eines Hundes.

10 h. 17 m. Die zwei Vagusnerven am Halse werden durchschnitten. Es erfolgt, wie ich vorher erwähnt, eine tiefe Modification in der Athmung. Diese Veränderung persistirt, wie dies die um 10 h. 37 m. geschriebene Curve 7 zeigt:

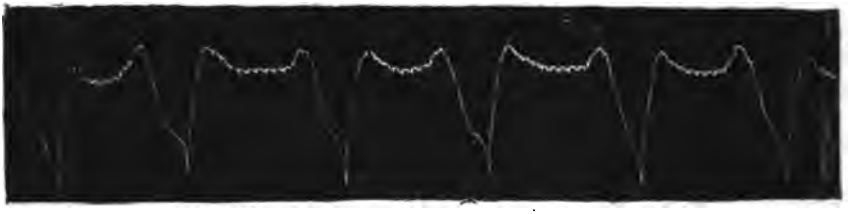


Fig. 7. Athembewegung nach Durchschneidung des Nervus vagus.

Nach Beendigung dieser Curve wird gleich mit der Einführung von zerstäubtem Cocain in die Trachea begonnen. 0,110 werden auf 2 mal

Digitized by Google

verabreicht. Die Athembewegungen werden rascher. Form und Stärke des Ex- und Inspirium werden nicht verändert, es verschwindet nur die Pause, die früher zwischen den einzelnen Respirationen bestand.

11 h. Weitere Zerstäubung von circa 0,05. Krämpfe sind noch nicht aufgetreten und der Hund scheint wenig empfindlich gegen die Cocainwirkung zu sein.

11 h. 10 m. Zerstäubung von 0,05 Cocain und 5 Minuten später eine ebenso starke Dosis. Der Hund wird unruhig und es stellen sich Krämpfe ein.

11 h. 25 m. Eine weitere Zerstäubung von 0,033 Cocain.

11 h. 27 m. Der Hund lässt Harn und gleich darauf erfolgt ein heftiger Krampfanfall; das Herz schlägt sehr rasch, der Puls ist jedoch schwach. Nach diesen starken Dosen ist die Respiration beschleunigt; in den (von Krämpfen) freien Intervallen ist sie sehr regelmässig und frequenter als normal, wie dies aus Curve 8, die um 11 h. 29 m. geschrieben wurde, zu ersehen ist. Die Form des Exspirium ist verändert;

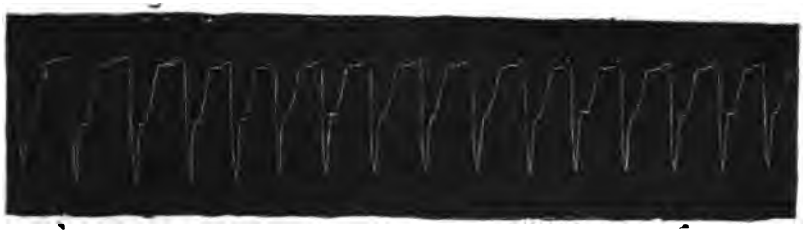


Fig. 8. Athembewegungen nach Durchschneidung des Nervus vagus und Wirkung des Cocains.

die diesbezügliche Curve lässt in ihrem absteigenden Ast eine Art Dicrotismus erkennen, welcher durch die active Betheiligung der exspiratorischen Bauchmuskeln bedingt ist.

11 h. 35 m. Es werden weitere 0,033 Cocain verabreicht; es tritt gleich darauf ein Stillstand in der Athmung ein; wir nehmen die künstliche Athmung auf 1 Minute lang vor, dann athmet das Thier selbst weiter.

11 h. 40 m. Wir lassen noch 0,033 g inhaliren, um den Stillstand der Athmung wieder eintreten zu sehen. Dies erfolgt auch, man ist aber nicht mehr im Stande, durch künstliches Athmen das Thier am Leben zu erhalten. Der Tod tritt ohne Krampferscheinungen ein. Die Lunge hört früher auf zu functioniren als das Herz. Es scheint, dass der Tod infolge der Lähmung der Nervencentren eingetreten sei.

Welche auch immer die physiologische Ursache für die nach Durchschneidung des Vagus stattfindende Verminderung der Athmungsfrequenz sein mag, aus den angeführten Experimenten ersehen wir, dass das Cocain den Zustand des Organismus derart verändert, dass die Respirationsfrequenz erhöht wird, auch wenn die Vagusnerven durchschnitten sind. Wir werden bald noch deutlicher sehen können, dass die Athmung bei dem durch Cocain vergifteten Thiere

Digitized by Google

nicht mehr in directer Beziehung mit den chemischen Bedürfnissen des Organismus steht. Es scheint, dass dieses Gift auf die Athmungscentren durch Erhöhung ihrer functionellen Thätigkeit wirkt, indem es die zwischen Athmungsfunction und Blutzusammensetzung bestehenden physiologischen Beziehungen beeinflusst. Die Experimente durch Zerstäubung von Cocain in die Lungen hatte ich in der Hoffnung angestellt, dass ich Resultate analog jenen, die bei der Lähmung der Vagusnerven sich zeigen, erhalten würde: die Verlangsamung der Athembewegungen. Dieser Versuch misslang, weil in den Lungen das Cocain sehr rasch absorbirt wird und die Wirkung auf die Nervencentren früher sich kundgiebt, als der locale anästhetische Effect auf den Vagus. Mit Rücksicht darauf, dass das Cocain eine ansehnliche Steigerung der Athmungsfrequenz herbeiführt, habe ich mir die Frage vorgelegt, ob denn dieses Symptom von einer erhöhten Empfindlichkeit der Athmungscentren gegen Kohlensäure abhängig wäre. In diesem Fall wäre die Erhöhung der Athmungsfrequenz einfach eine Reflexerscheinung, die darin ihren Grund hat, dass der Organismus durch eine thätigere Respiration das venöse Blut besser zu purificiren trachtet.

Eine diesbezügliche Untersuchung hatte für mich ein grosses Interesse, denn nach den Forschungen meines Bruders [1]) hätte man sehr gut annehmen können, dass Cocain die Athmungscentren thätiger functioniren lasse, ohne dass eine erhöhte Empfindlichkeit gegen CO_2 vorhanden, und auch ohne annehmen zu müssen, dass die chemischen Vorgänge thätiger seien. Um diese Frage zu lösen, war ich bemüht, den Widerstand zu ermitteln, den die Thiere vor und nach Vergiftung durch Cocain der Asphyxie entgegensetzen. Zu diesem Behuf zeichnete ich mir die Curve für die Thorax- und Bauchathmung auf, nachdem ich die Trachea herauspräparirt und in derselben ein Glasrohr festgebunden hatte. Mit einem Gummistöpsel verschloss ich hermetisch die Luftröhrencanüle auf eine verschieden lange Zeit und aus der Beobachtung der aufgezeichneten Curven bildete ich mir ein Urtheil über die Veränderung des Respirium im normalen Zustand und bei der Vergiftung bei einem mehr oder minder langen Verschluss der Trachea. Die nach dieser Methode gemachten Versuche ergaben keinen nennenswerthen Unterschied. Wenn die Vergiftung gering war, so reagirten die Thiere in derselben Weise durch schweres Athmen, welches aber bald leichter wurde,

1) A. Mosso, „La respirazione periodica e la respirazione superflua o di lusso.“ — Atti della R. Accademia dei Lincei. Vol. I. Serie 4a gennaio 1885. — Archiv für Anatomie und Physiologie. 1886. Physiol. Abth. Suppl.-Bd.

Digitized by Google

nachdem man die Trachea wieder geöffnet. Auch scheint es mir nicht, dass die durch Asphyxie veranlassten Krämpfe früher aufgetreten und stärker gewesen seien, wenn man erwägt, dass Cocain schon für sich allein sehr starke Krämpfe hervorruft.

Für stärkere Cocainvergiftungen besteht ein grosser Uebelstand, weil die fortwährenden Anfälle der tetanischen Contractionen die Curven alteriren. Wenn ich dessenungeachtet jene Fälle herauswähle, wo die Thiere sich ruhiger verhielten, so muss ich sagen, dass sie bei hohen Dosen weniger intensiv gegen eine prolongirte Asphyxie reagiren. Dass die Hunde bei diesem Zustand die Venosität des Blutes wirklich weniger empfinden, kann aus dem Umstande gefolgert werden, dass trotz der dunkleren Färbung des Blutes die Athmung nicht frequenter wird.

Bei cyanotischer Zunge kam es nicht selten vor, dass ich die künstliche Respiration vornehmen liess, weil die Athembewegungen, obwohl frequenter als normal, nicht genügten, um das durch die beständigen tetanischen Contractionen rasch venös gewordene Blut zu purificiren.

In diesen Beispielen liegt der Beweis, dass die erhöhte Athmungsfrequenz bei der Cocainvergiftung nicht durch eine grössere Empfindlichkeit gegen die Kohlensäure bedingt ist, weil eine solche Beschleunigung für die Bedürfnisse nicht hinreicht, zur Zeit als, da die Function der Nervencentren herabgedrückt erscheint und der chemische Gewebsverbrauch infolge des beständigen Tetanus bedeutend ist, das Thier durch eine excessive Venosität des Blutes zu erliegen droht.

Aus den gemachten Beobachtungen glaube ich folgern zu können, „dass die vermehrte Athmungsfrequenz bei der Cocainvergiftung nicht das Resultat eines Reflexactes ist, der dadurch hervorgerufen sei, dass das Thier die Venosität des Blutes besser empfinden würde". Die bei der Darreichung von hohen Dosen Cocain gemachten Beobachtungen führen vielmehr zu der Annahme, dass die Athembewegungen mit der Venosität des Blutes nicht in enger Beziehung stehen, und die vermehrte Athmungsfrequenz würde ein rein nervöses, durch die Cocainwirkung bedingtes Factum sein. Trotz der erhöhten Thätigkeit der Athmungscentren versetzt sie das Cocain in einen Zustand, der sie für eine geeignete Versorgung der chemischen Bedürfnisse weiter unfähig macht und mithin einen ungenügenden Gasaustausch in den Lungen bedingt.

Digitized by Google

Um sich zu erklären, in welcher Weise die künstliche Athmung die durch Strychnin erzeugten Krämpfe verschwinden macht, nahm Pauschinger[1]) an, dass das mit Sauerstoff saturirte Blut das Athmungscentrum zur Ruhe bringe und die Reizbarkeit jener Ganglien herabsetze, von welchen die Reflexbewegungen abhängen. Derart erklärte er mit Rosenthal, warum die artificielle Respiration die Reflexbewegungen herabsetzt und selbst aufhebt, und die Wirkung der sensiblen Reize auf den Bahnen der Reflexbewegungen verhindert.

Da ich bei keiner Dosis Cocain beobachten konnte, dass die künstliche Athmung die Krämpfe aufhebt, und ich jenen Effect nicht gesehen habe, wie ihn die Apnoe bei der Strychninvergiftung erzeugt, so ist es auch in dieser Hinsicht zweifellos, dass es sich nicht um eine analoge Wirkung des Cocains in den Nervencentren handelt.

Bei Einführung von zerstäubtem Cocain in die Lungen hatte ich in drei aufeinanderfolgenden Versuchen eine bedeutende Erhöhung der Athmungsfrequenz zu sehen Gelegenheit gehabt. Diese Erscheinung überraschte mich, weil ich sie früher bei der Einspritzung des Cocains in die Venen oder unter die Haut nicht so intensiv auftreten gesehen hatte. Da es zweifelhaft war, ob diese Differenz durch die locale Wirkung des Cocains bedingt sei, habe ich eine Reihe von Versuchen wiederholt, bei welchen verschiedenen Hunden die gleiche Dosis Cocain bald in die Lungen, bald in die Venen, bald unter die Haut eingeführt wurde.

Das Resultat dieser Experimente zeigte, dass es bedeutende individuelle Unterschiede giebt. Eine erste Complication kommt daher, dass, wenn die Hunde anscheinend ruhig sind, sie doch, namentlich bei erhöhter Temperatur, in Form und Frequenz des Respirium sehr bedeutende Veränderungen zeigen können. Eine andere Fehlerquelle besteht darin, dass die Medicamente in der ersten Periode ihrer Wirkung Effecte hervorrufen, die von den ihrer Wirkung eigenen Symptomen verschieden sind. Diesbezüglich theile ich die Erfahrungen mit, die ich mit dem Laudanum gemacht habe, als ich dessen Antagonismus zu dem Cocain studirte. Ich beobachtete häufig, dass nach der intravenösen Injection von 0,5—1,0 g Laudanum die Athmung bald sehr frequent wurde, indem sie eine Curve gab, die von jener in Figur 3 (Seite 168) (nach Cocaininhalationen) wenig differirte. Und schon 15 Minuten später wurden die Athembewegungen langsam und gleichförmig.

---

1) Der Einfluss der Apnoe auf die durch Strychnin hervorgerufenen Krämpfe. Archiv f. Physiologie von Du Bois-Reymond. 1878. Phys. Abth. 1878. S. 400.

Digitized by Google

Auch bei dieser Unterscheidung zwischen primärer Wirkung, wo es eine grössere Erregung des Respirationscentrum giebt, und Endwirkung muss dennoch angenommen werden, dass das Cocain immer eine erhöhte Frequenz der Athembewegungen bewirkt, weil ich bei meinen Beobachtungen bis unmittelbar vor dem Eintritt des Todes Herabsetzung der Thätigkeit des Athmungscentrum nie habe constatiren können.

Bei Wiederholung einer grossen Zahl der Experimente fand ich Hunde, die bei gleichen Dosen Cocain und bei derselben Weise der Darreichung dieses Mittels bald eine sehr starke Beschleunigung der Athmung, bald eine nicht so grosse Steigerung der Respirationsfrequenz darboten. Selbstverständlich muss bei derlei Vergleichen auf den psychischen Zustand, in welchem sich das Thier befand, Rücksicht genommen werden. Für derlei Forschungen wäre es sogar sehr verfehlt, wollte man bei der Beurtheilung die zuerst geschriebene Curve, gleich nachdem das Thier gebunden und bevor ihm das Cocain gegeben wurde, zum Ausgangspunkt des Vergleiches nehmen.

So könnte ich Fälle anführen, wo das Cocain scheinbar nur wenig, oder auch gar nicht die Athmung beeinflusst hat. Wenn wir indess an den Zustand der Athmung beim ruhigen Thiere denken und sehen, dass sowohl die geringen Dosen Cocain, welche die Erregbarkeit der Nervencentren steigern, als auch die stärksten, diese Reizbarkeit herabsetzenden Dosen eine über die Norm gehende Athmungsfrequenz unterhalten, so werden wir schliessen, dass das Cocain ein die Athmung erregendes Mittel ist. Bezüglich jener Hunde, bei welchen eine bedeutende Steigerung der Respirationsfrequenz nicht bestand, darf nicht gesagt werden, dass die Intensität der Vergiftung eine nicht so grosse gewesen sei, sondern dass sie vielleicht grösser war, denn es bestanden sehr intensive Krämpfe, sehr rascher Herzschlag und bedeutend erhöhte Temperatur und andere charakteristische Erscheinungen, die hier zu wiederholen vergebene Arbeit wäre.

V.

Wirkung des Cocains auf das Froschherz.

Schon die Versuche Anrep's[1]) haben gezeigt, dass bei Fröschen kleine Dosen Cocain (0,0005—0,0015) Stärke und Frequenz der Herzschläge nicht modificiren. Dosen von 0,003 setzen die Pulsfrequenz herab und bedingen schwächere Contractionen des Herzmus-

1) Pflüger's Archiv. XXI. Bd. S. 49.

Digitized by Google

kels. Grössere und letale Dosen bringen erst nach einigen Stunden das Herz zum Stillstand. Anrep hat auch beobachtet, dass mittlere Dosen (0,007—0,01) den Vagus vollständig lähmen. — Die diesbezüglichen Versuche habe ich wiederholt und die Cocainwirkung dadurch besser erforscht, dass ich dieselbe an dem isolirten Herzen mittelst der künstlichen Circulation nach der graphischen Methode studirte.

Fig. 8. Herzbewegungen. In ¼ Blut mit einem Cocaingehalt von 0,04 Proc.

Zu dem Zwecke benutzte ich den Roy-schen Apparat. Für die künstliche Circulation verwendete ich Froschblut, das mit einer 0,75 proc. Chlornatriumlösung verdünnt war, oder defibrinirtes Kaninchenblut, welches ich zu zwei Dritttheilen mit der nämlichen 0,75 proc. Salzlösung verdünnt hatte.

Bei dem durch die künstliche Circulation isolirten Herzen werden schon Effecte ersichtlich nach Dosen, die $^1/_{10}$ mg nicht überschreiten, wie das folgende Experiment zeigt.

8. Experiment — 10. Juni.

Das Herz einer Rana esculenta wird in die Roy'sche Vorrichtung gebracht und die künstliche Circulation wird eingeleitet. 1 Minute lang lässt man die normale Curve 9 aufschreiben, dann lässt man an die mit einem Pfeile bezeichnete Stelle Blut mit einem Cocaingehalt von 0,04 Proc. gelangen; kaum sind 10 Tropfen dieses Blutes in das Herz gelangt und schon sehen wir die einzelnen Herzcontractionen sich rascher auf einander folgen; kurze Zeit darauf tritt eine bemerkenswerthe Verlangsamung derselben ein. Zur Erzeugung dieser Erscheinungen war durch das Herz eine nicht grössere Dosis als 0,0002 Cocain hindurchpassirt. Später wird die Frequenz der Herzschläge eine grössere wie zuvor.

„Die excitirende Wirkung des Cocains dauert eine gewisse Zeit an, nachdem das Durchfliessen von vergiftetem Blute aufgehört hat.“ In Fig. 10 (Seite 177) zeigt die erste Curve die Herzsystole desselben Frosches vor der Verabreichung von Cocain, die zweite Curve wurde während der

Digitized by Google

erhöhten Frequenz der Herzzusammenziehungen während des Durchfliessens von Cocain, die dritte, als wieder normales Blut durchging, aufgeschrieben. Da ich wiederholt beobachtet habe, dass die Systole des abgetrennten Herzens nach Verabreichung von minimalen Dosen Cocain an Stärke und Frequenz zunimmt, glaube ich mich zu dem Schluss berechtigt, dass das „Cocain in kleinen Dosen ein herzerregendes Mittel ist".

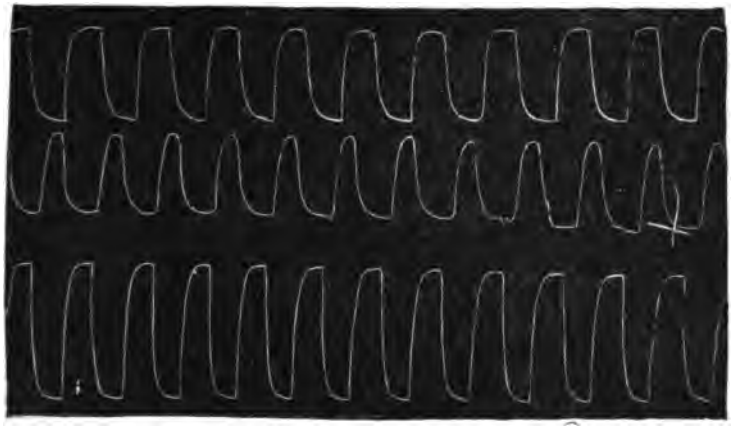


Fig. 10. 1. Herzsystole vor der Verabreichung von Cocain. 2. Während des Durchfliessens von Cocain. 3. Nach der Transfusion mit normalem Blut.

Stärkere Dosen Cocain verursachen einen Stillstand des Herzens, wie aus der Curve 11 (Seite 178) hervorgeht, die nach der letzten Linie in Figur 10 geschrieben wurde.

Das Aufschreiben jener Curve hat in dem Moment begonnen, als ein mit doppelt so starker, nämlich 0,08 proc. Cocainlösung vergiftetes Blut durchströmte. Wir sehen, wie schon nach der zweiten Contraction das Herz sich weniger dilatirt und successive immer weniger bis nach der vierten und fünften, wo sich die Ausdehnungsgrösse der Diastole nicht mehr ändert. Jene Erscheinung kann einem Wechsel des Druckes der circulirenden Flüssigkeit nicht zugeschrieben werden, weil der Druck durch 2 Mariotte'sche Gefässe regulirt wurde. Sie kehrt bei jedem Versuch wieder und hängt von dem Cocain ab, welches einen grösseren Tonus des Ventrikels bewirkt. Bei grösseren Dosen werden wir sehen, dass die genannte Erscheinung den Grad einer persistirenden Systole erreicht.

Auch an dieser Curve, Figur 11, ist zu sehen, dass das Cocain zuerst eine geringe Beschleunigung erzeugt, auf welche dann nach einigen isolirten Systolen ein completer Herzstillstand folgt.

Digitized by Google

gung der Frequenz der Herz-
stole geringer ist und der Still-
and des Herzens später eintritt.
uch hier bleibt das Herz in der
iastole stehen. Derselbe Ver-
ch wird noch einmal mit dem
eichen Resultat ausgeführt.

„Bei sehr starken Cocain-
ösungen bleibt das Herz
i der Systole stehen."

Ich theile ein Beispiel mit zum
eleg dieses Factums. Figur 13
igt die Curve eines Frosch-
erzens, welches mit grösserer
requenz schlägt, als es bei den
sher angeführten Beispielen der
ll gewesen; die Systole jedoch
weniger umfangreich und we-
ger stark. Es genügen nur we-
ge Tropfen eines mit 0,1 proc.
ocainlösung versehenen Bluts,
n den Stillstand des Herzens
veranlassen. Es fehlt die Pe-
ode der erhöhten Frequenz und
ld stellt sich die persistirende
ystole ein.

Die frühere Circulation mit
ormalem Blut wird wieder ein-
eleitet, die Herzcontractionen
erden dadurch immer stärker.
Figur 14 ist an der Höhe der
ystole dieses Stärkerwerden er-
ennlich. Der mit einem Pfeil
ezeichnete Punkt giebt an, dass
diesem Moment das Durch-
ssen von normalem Blut auf-
ehoben und an dessen Stelle
as mit Cocain (0,1 Proc.) ver-
ftete Blut getreten ist. Nach-
em nur einige Tropfen dieses
tzteren die Herzhöhle passirt

Fig. 14. Herzstillstand in Systole durch Cocain.

Fig. 13. Persistirende Systole durch Cocain (0,1 Proc.).

Digitized by Google

Fig. 15. Das Herz durch die Transfusion normalen Blutes fängt wieder zu pulsiren an.

haben, hören die Bewegungen des Herzmuskels auf. — Im Gegensatz zu dem Versuch in Figur 12 muss hier bemerkt werden, dass die zweite Vergiftung eine intensivere Wirkung als die erste hervorgerufen hat. Jeder, der sich mit derlei Untersuchungen beschäftigt hat, weiss, wie es infolge der individuellen Verschiedenheiten der Frösche schwer ist, immer gleiche Resultate zu erlangen. Oft giebt es Herzen, welche Modificationen darbieten, ohne uns eine Erklärung hierfür geben zu können. Bei diesem unserem Fall erfolgen kaum drei Systolen, dann bleibt das Herz stehen und zieht sich langsam zusammen; es findet später noch eine systolische Bewegung statt, die kaum angedeutet erscheint und dann setzt sich die Contraction so lange fort, bis das Herz im systolischen Zustand stehen bleibt.

Figur 15 zeigt, wie das Herz nach und nach seine Bewegungen wieder gewinnt, wenn man es von normalem Blut von Neuem durchströmen lässt. Der Kürze halber will ich nicht die ganze Reihe der Pulsationen anführen, die circa 1 Minute lang dauerten, bevor das Herz die Stärke und Frequenz der Systole wiedererlangte, die jenen zu Anfang der in Figur 14 dargestellten gleichzustellen ist.

Ich habe häufig ein und dasselbe Froschherz durch starke Dosen Cocain (0,1 Proc.) 4- bis 5 mal vergiftet und so oft ich ihm normales Blut wiedergab, hat es seine Bewegungen immer zurückerlangt, wiewohl zuletzt Stärke und Frequenz der Systole abnahmen, wenn die Vergiftung 4- oder gar 5 mal wiederholt wurde.

Wahrscheinlich wirkt das Cocain nicht direct auf die Muskelfasern und Nerven des Herzens, sondern einfach auf die Ganglien, von welchen die Herzbewegungen abhängen.

VI.

Wirkung des Cocains auf das Herz der Warmblüter.

Die Wirkung des Cocakauens ist ausführlich von P. Mantegazza[1]) nach Selbstversuchen beschrieben

1) Sulle virtu igieniche e medicinali della Coca. Annali universali di Medicina. Marzo 1859.

Digitized by Google

worden. Nach sehr grossen Gaben stieg die Pulsfrequenz bis auf 134 und darüber mit Hallucinationen und Delirien, doch ohne dass das Bewusstsein vollständig verloren ging.

Anrep beobachtete, dass kleine Dosen Cocain die Herzthätigkeit nicht modificiren, dass die mittleren Dosen hingegen eine starke Beschleunigung der Herzcontraction namentlich bei Hunden erzeugen, bei denen die Frequenz um das Dreifache gesteigert werden kann. Diese Angaben Anrep's [1]) sind durch meine Experimente bestätigt worden und ich trachtete die zwischen Krampfanfällen und Herzbewegungen bestehenden Beziehungen besser zu eruiren. Zu diesem Behuf schrieb ich den Puls auf mittelst eines elastischen Handschuhfingers und eines Tympanus, welcher durch eine Hebelvorrichtung nach Marey's Methode mit der Arterie in Communication gebracht wurde.

Betrachten wir zunächst einen typischen Fall der Cocainwirkung auf das Herz und den Zusammenhang zwischen Puls und Krämpfen.

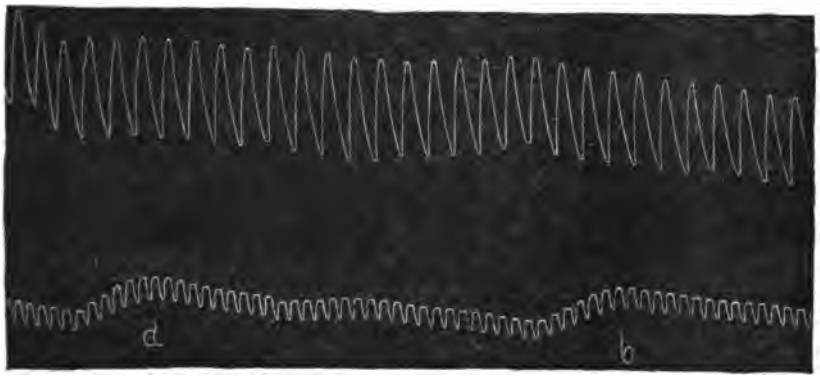


Fig. 16. Carotiscurve eines Hundes vor (A) und nach der Cocainwirkung (B).

In Figur 16 bezeichnet die obere Linie die mittelst Handschuhfingers geschriebene Carotiscurve. Hierauf werden zwei Cocainzerstäubungen in die Trachea vorgenommen, welche einer mittleren Dosis entsprechen. Die Wirkung auf das Herz ist eine sehr prompte; kaum ½ Minute nach der zweiten Zerstäubung wird der Herzschlag schwächer, aber sehr frequent, die Curve nimmt eine Form an, die durch die untere Linie B in Figur 16 veranschaulicht wird, und zeigt auf lange Zeit hin jene grosse Frequenz und die verminderte Höhe ihrer Systole.

1) Op. cit. p. 67.

Digitized by Google

In a und b sind zwei Krampfanfälle verzeichnet: sobald die Extremitäten gestreckt werden und der Anfall beginnt, steigt der Blutdruck, das Herz verändert aber nicht den Rythmus seiner Schläge. Auch dann, wenn die Anfälle stärker sind, wie Figur 18 (Seite 183) zeigt, verändert sich nur der Blutdruck, aber nicht die Frequenz der Herzcontractionen.

Infolge grösserer Dosen und stärkerer Anfälle erfährt die Frequenz des Herzschlages auch während des Anfalls eine Modification, wie aus dem folgenden Experiment (Figur 17 u. 18) zu sehen ist.

9. Experiment. — 20. Juli.

Von einem Hund von 8000 g Gewicht schreibe ich nach vollzogener Tracheotomie die Pulscurve auf, hierauf zerstäube ich Wasser in die Luftröhre. Die Curve 17 stellt die Pulsationen nach dieser Operation dar, als das Thier nach Ablauf der ersten Aufregung in seinen relativ nor-

Fig. 17. Carotiscurve eines Hundes vor (A) und nach der Wirkung des Cocains (B).

malen Zustand zurückgekehrt war. Der Puls war unregelmässig, wie dies überhaupt bei Hunden vor der Durchschneidung der Vagusnerven zu sein pflegt. Ich habe diese Experimente mit der grössten Vorsicht angestellt, da man bekanntlich bei solchen Untersuchungen am Herzen sehr leicht sich irren kann, indem hier psychische Vorgänge genügen, um mehr als manche Medicamente die Pulsfrequenz zu alteriren, und sich auch dann tiefe Veränderungen in der Respirations- und Pulsfrequenz einstellen, wenn die Thiere ruhig zu sein scheinen und nichts auf sie einwirkt.

Um 9 h. 8 m. Morgens werden 0,10 g Cocainlösung in die Trachea zerstäubt.

Das Respirium verändert sich wenig, der Puls jedoch wird sogleich kleiner, unregelmässig und mehr frequent, wie dies bei B in Figur 17 zu sehen ist. Das Thier ist ruhig, wir constatirten die einzige Wirkung auf das Herz. Nach Ablauf von 4 Minuten tritt Tetanus auf. Figur 18 (Seite 183) zeigt Form und Frequenz des Pulses in der Zeit von 3 aufeinanderfolgenden Minuten: bei A 1 Minute vor dem Tetanus, bei B während des ersten Krampfanfalles.

Digitized by Google

Die Linie C wurde 1 Minute nach dem Anfall geschrieben.

Nach Beendigung dieses ersten Krampfanfalls kehren auf 5 Minuten lang keine anderen wieder. In dieser Zwischenzeit wird der Puls langsamer, als er in der Curve C gewesen.

Aus diesem Experiment ist zu entnehmen, dass der Puls noch vor dem Ausbruch des Tetanus frequenter geworden war und noch

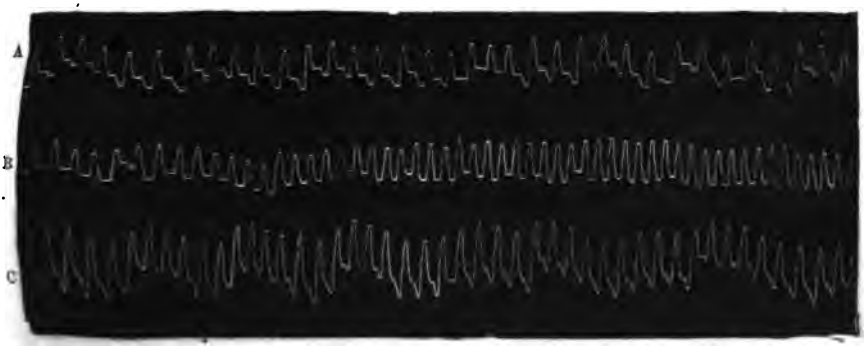


Fig. 18. A Carotiscurve vor dem Tetanus. — B Während des Tetannsanfalls. — C Nach dem Tetanusanfall.

mehr frequent während des Anfalls wurde. Dieser grösseren Frequenz muss das Verschwinden des Dicrotismus während des Anfalls zugeschrieben werden. Diese Beobachtung, die noch durch andere bestätigt wurde, zeigt, wie unrichtig die Angabe Anrep's ist, wonach der Puls keine Veränderung erleiden soll; wenn man auch nur die Curve C in Figur 18 und die Curve A in Figur 17 (Seite 182) miteinander vergleicht, so sieht man, dass sie verschieden sind. Diese Verschiedenheit in der Form des Pulses ist sehr wahrscheinlich durch die Herabsetzung des Tonus der Gefässwandungen bedingt.

Die Schwierigkeiten bei der Feststellung des Verhaltens des Herzens während der Krampfanfälle sind viel grösser als diejenigen, welche uns bei der Untersuchung des Respirium begegnen, vor Allem, weil das Herz ein mit complicirterer Innervation versehenes Organ ist, und dann, weil die während der Anfälle stattfindenden Veränderungen des Blutdruckes den Herzrythmus zu stören vermögen. Ich kann indess auf Grund meiner Untersuchungen behaupten, dass in der Regel während der durch Cocain erzeugten Anfälle eine Veränderung in der Frequenz der Herzsystole nicht stattfindet.

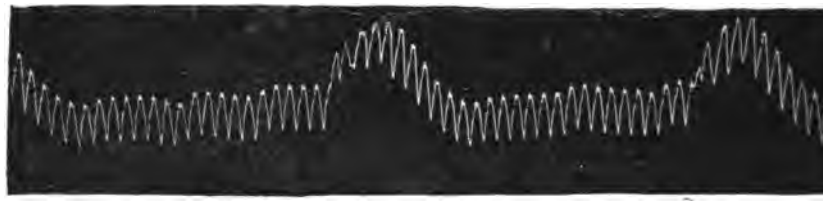
Die Curven 19 und 20 (Seite 184) zeigen, wie die Herzthätigkeit während der convulsiven Anfälle keine Störung erfährt. Durch die Muskelzusammenziehung und durch die Reizung des vasomotorischen

Digitized by Google

Centrum steigt der Blutdruck stark empor, aber es kommt keine Veränderung in dem Rythmus des Herzens zum Vorschein.

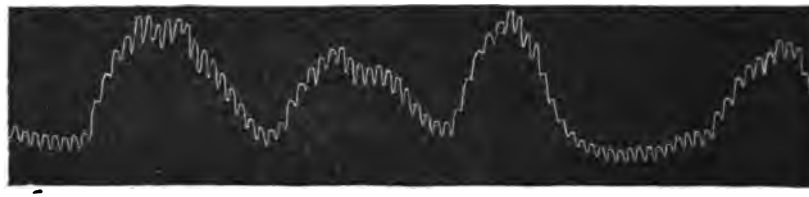
Wirkung des Cocains auf den Vagusnerv.

Da uns die Beobachtung gelehrt hat, dass das Cocain die Frequenz der Herzsystole erhöht, so ist es nun unsere Aufgabe, zu ermitteln, in welcher Weise diese vermehrte Frequenz stattfindet. Es fragt sich nämlich, ob es sich um eine Lähmung des Vagusnerven, oder um ein verwickelteres Phänomen handelt. Anrep behauptet, dass bei warmblütigen Thieren kleine Dosen Cocain die Reizbarkeit der Hemmungsfasern des Vagus herabsetzen und dass mittlere Dosen



A B

Fig. 19. Blutdruckcurve während der convulsiven Anfälle in A und B.



A B C D

Fig. 20. Blutdruckcurve während der convulsiven Anfälle in A, B, C, D.

sie vollständig und dauernd lähmen. Bei meinen Experimenten habe ich beobachtet, dass zuweilen auch nach sehr starken Dosen der Vagus nicht gelähmt war und dass nichtsdestoweniger das Herz rasch schlug. Bei diesen von mir beobachteten Fällen war also die grössere Frequenz sicher nicht durch eine Paralyse der Hemmungsnerven verursacht.

Um die Cocainwirkung auf den Vagus kennen zu lernen, habe ich zu diesem alleinigen Zweck an 6 Hunden Untersuchungen angestellt; meine diesbezüglichen Resultate stimmen mit den Behauptungen Anrep's nicht ganz überein, weil sie uns zeigen, dass, bevor noch der Vagus gelähmt ist, eine erhöhte Pulsfrequenz besteht. Aus meinen Experimenten, die ich der Kürze wegen hier nicht anführe, folgt:

Digitized by Google

1. dass das Herz infolge der Cocainwirkung nicht allein seine Frequenz, sondern auch die Stärke seiner Contractionen verändert;

2. dass die durch die Cocainwirkung erhöhte Frequenz der Herzschläge nicht von einer Paralyse der Vagusnerven abhängt, weil dieselben mittelst Inductionströmen auch nach Verabreichung von sehr starken Dosen Cocain noch erregbar sind;

3. dass das Cocain auf den Vagus wirkt und ihn gegen elektrische Reize weniger empfindlich macht, dass aber diese Wirkung nicht lange dauert und selbst nach sehr starken Dosen aufhören kann, wenn die Darreichungen des Mittels nicht erneuert werden;

4. dass die Vagusnerven ihre Erregbarkeit nicht verlieren; einen Beweis hierfür liefert auch die Thatsache, dass manchmal, selbst nach sehr starken Dosen, während der elektrischen Reizung des Vagus die Athmungsform sich ändert und regelmässig wird;

5. dass auch bei sehr starken Dosen eine Verlangsamung der Herzschläge nicht stattfindet.

Ich möchte die Aufmerksamkeit der Leser auf die letzte Folgerung lenken, indem sie mit der Behauptung Anrep's[1]) nicht im Einklang steht, weil nach ihm starke Dosen eine Pulsverlangsamung erzeugen, die bedingt werde durch länger dauernde Pausen und auch durch langsamere Contractionen des Herzmuskels. Bei keinem meiner Experimente, die ich an über 50 Hunden angestellt habe, konnte ich diese Verminderung der Pulsfrequenz auch nicht unmittelbar vor dem Tode constatiren.

VII.

Wirkung des Cocains auf die Blutgefässe.

Untersuchungen über den Blutdruck.

In Betreff des Einflusses, welchen das Cocain auf den Blutdruck ausübt, waren bis heute die Autoren nicht einig.

Anrep und Laborde waren die Ersten, welche behaupteten, dass bei mittleren Dosen eine bemerkenswerthe Steigerung des Blutdruckes stattfindet, während hingegen starke Dosen (nach einer vorübergehenden Steigerung) ein Herabsinken des Drucks bis zu Null bedingen. Es folgten hierauf die Experimente Vulpian's[2]), welcher beobachtet hat, dass kleine Dosen Cocain bei curarisirten Thieren den Druck herabsetzen, der dann über die Norm steigt. Endlich

1) Op. cit. p. 67.

2) Expériences sur le chlorhydrate de cocaine. Compt. rend. 1884. Vol. XX, XXI. p. 836, 885.

Digitized by Google

kamen die Forschungen Grünhagen's und Berthold's[1]) hinzu, welche annahmen, dass die durch das Cocain bedingte vorübergehende Blutdruckerhöhung infolge Reizung des vasomotorischen Centrum zu Stande komme, während nach Durchschneidung des Rückenmarkes dies ausbleiben würde.

Die Feststellung des Einflusses, welchen das Cocain auf die Blutgefässe ausübt, bietet nicht geringe Schwierigkeiten, weil folgende Momente wohl unterschieden werden müssen:

1. die Wirkung des Cocains auf die Energie des Herzens;
2. die Wirkung auf die vasomotorischen Centren;
3. die locale Wirkung auf die Gefässwandungen;
4. die Menge des Mittels;
5. die individuelle Disposition der Versuchsthiere.

Keiner der genannten Forscher trug diesen Factoren genügende Rechnung und darum ist es auch begreiflich, dass ihre Ergebnisse in scheinbarem Widerspruche zu einander stehen.

Die zuerst von Vulpian, Berthold und Grünhagen angewendete Methode der Curarisirung des Thieres, um zu verhindern, dass die von dem Manometer angegebenen Resultate durch die Muskelzuckungen alterirt werden, führt zu keinem sicheren Ergebniss. Das Curare paralysirt die Wirkungen des Cocains und wir haben daher guten Grund, zu glauben, dass es mit curarisirten Thieren nicht möglich ist, verlässliche Resultate bezüglich der Wirkungen zu erlangen, welche durch kleine und grosse Dosen Cocain hervorgerufen werden können.

Bei der Untersuchung des Cocaineinflusses auf den Blutdruck muss wesentlich auf die Herzenergie Rücksicht genommen werden; in einigen Fällen habe ich thatsächlich gesehen, dass nach der Injection von 0,01—0,02 g Cocain pro Kilogramm die Stärke der Herzsystole abnahm und der Druck bis auf 20 oder 30 mm über Null heruntersank, und dass nachher, wenn das Herz wieder functionirte, die Herzschläge allmählich immer stärker wurden und der Druck bis auf 160 oder 200 mm ansteigen konnte. In diesen Fällen ist es offenbar sehr schwer festzustellen, welchen Antheil die Blutgefässe an der Veränderung des Druckes genommen haben. — Die anfängliche Herabsetzung und die nachfolgende Erhöhung des Druckes, wie sie von Vulpian bei curarisirten Hunden beobachtet wurden, könnten meiner Meinung nach durch die Wirkung des Cocains auf das Herz erklärt werden.

1) Centralblatt für med. Wissensch. 1885. Nr. 9, 25, 36.

Digitized by Google

Bei meinen Versuchen habe ich beobachten können, dass im Durchschnitt 0,01—0,02 Cocain pro Kilogramm genügen, um eine dauernde Blutdrucksteigerung beim Hunde zu veranlassen; nur wenn das „Cocain in stärkeren Dosen verabreicht wird, erfolgt ein Sinken des Blutdruckes". Ein Beweis dafür, dass die mittleren Dosen auf die Blutgefässe nicht so energisch wirken, liegt in den respiratorischen Schwankungen der Blutgefässe. Schon Berthold hatte beobachtet, dass dieselben bei der Cocainvergiftung zuweilen stärker werden. — Da die respiratorischen Schwankungen der Gefässe, wie sie an den Blutdruckcurven beobachtet werden können, ein sicheres Zeichen von Veränderungen der Thätigkeit des vasomotorischen Centrum sind, so habe ich mich bemüht, herauszubringen, welche Dosen nothwendig sind, um sie verschwinden zu machen, und da hat sich herausgestellt, dass nur dann die Athmungsschwankungen in der Blutdruckcurve nicht dargestellt erschienen, wenn das Thier 0,03—0,04 Cocain pro Kilogramm bekam. Diese Beobachtung führt zu der Schlussfolgerung, dass mittlere Dosen von 0,01 und 0,02 pro Kilogramm die Thätigkeit der vasomotorischen Centren und die entsprechenden Schwankungen des Tonus der Blutgefässe fortbestehen lassen.

Individuelle Differenzen.

Ich habe weiter oben erwähnt, dass die Hunde bezüglich ihrer Empfindlichkeit gegen Cocain grosse Unterschiede aufweisen. Bei meinen Untersuchungen über den Blutdruck ereignete es sich 2 mal, dass relativ kleine Dosen (0,01 pro Kilogramm) eine progressive Herabsetzung des Drucks bis zum Eintritt des Todes veranlassten. Ich halte jedoch diese Fälle für Ausnahmen, weil die Mehrzahl der Hunde infolge kleiner Dosen Cocain nicht stirbt.

Experimente über den Blutdruck bei Thieren mit durchschnittenem Rückenmark.

Um die Cocainwirkung auf die Gefässwandungen, unabhängig von den Nerven und den vasomotorischen Centren, zu ermitteln, habe ich den Blutdruck von Hunden aufgeschrieben, welchen das Halsmark zwischen Atlas und Hinterhauptsbein durchschnitten war, und welchen ich starke Dosen Cocain verabreicht hatte.

10. Experiment. — 19. Juli.

Nachdem man bei einem Hunde von 7580 g Gewicht die Carotis, die Jugularis und die Trachea herauspräparirt hat, wird ihm die Atlantooccipital-Membran blossgelegt.

Digitized by Google

3 h. 53 m. Temperatur im Rectum beträgt vor der Durchschneidung des Rückenmarks 39,9°.

3 h. 54 m. Durchschneidung des Halsmarks.

3 h. 58 m. Blutdruck schwankt zwischen 70 und 90 mm.

3 h. 59 m. Temperatur 39,7°.

4 h. Vor der Durchschneidung der Vagusnerven schwankt der Druck zwischen 50 und 100 mm. Puls 25 in 30 Secunden.

4 h. 3 m. Durchschneidung der Vagusnerven; Druck wächst beträchtlich und schwankt zwischen 100 und 160. Der Puls ist so beschleunigt, dass eine Zählung nicht möglich wird.

4 h. 7 m. Der Druck beginnt zu sinken, während die Pulsfrequenz eine noch sehr grosse ist.

4 h. 9 m. Der Druck schwankt um 50 mm herum, Temperatur 39,6°.

4 h. 10 m. In die Jugularis werden 0,08 Cocain eingespritzt; die Quecksilbersäule im Manometer steigt sogleich und bewegt sich zwischen 70 und 90. Es treten Krampfbewegungen auf, hierauf wird die Herzsystole weniger frequent und der Druck beginnt niedriger zu werden.

4 h. 12 m. Druck schwankt zwischen 10 und 20. Es beginnt eine rasche Drucksteigerung, die der Stärke und der grossen Frequenz der Herzcontractionen zuzuschreiben ist. Die Frequenz der Herzsystole wird immer grösser.

4 h. 12½ m. Puls 50 in 30 Secunden.

4 h. 14 m. Puls 64 in 30 Secunden, Druck schwankt zwischen 50 und 60.

4 h. 16 m. Puls 92 in 30 Secunden, Druck schwankt zwischen 150 und 170.

4 h. 18 m. Um zu wissen, ob wirklich die Cocainwirkung auf das Herz es ist, die den Druck herabsetzt, nehme ich eine zweite Injection, um die Hälfte schwächer als die frühere, vor. Der Herzschlag wird schwächer, der Druck sinkt.

4 h. 20 m. Der Druck ist fast Null und der Herzstoss ist fast gar nicht zu fühlen.

4 h. 21 m. Die normale Herzfunction stellt sich wieder her, Puls 54 in 30 Secunden, Druck zwischen 10 und 20, Temperatur 39,7°.

4 h. 23 m. Puls 90 in 30 Secunden, sehr stark; Druck zwischen 190 und 200; dann tritt spontan eine Verminderung des Druckes ein, nach 5 Secunden zeigen sich beträchtliche Schwankungen (bis zu einem Minimum von 70—60 mm), die den Tetanusanfällen zugeschrieben werden müssen. Nach jenem Minimum steigt der Druck spontan und schwankt zwischen 170 und 190.

4 h. 42 m. Man setzt mit der künstlichen Respiration aus; die Temperatur verbleibt auf 39,65° und das Thier stirbt. Die Autopsie zeigt, dass die Durchschneidung des Halsmarks eine vollständige gewesen ist.

Aus dem eben angeführten Versuch ersehen wir, dass das Cocain die Herabsetzung des Blutdruckes und Erniedrigung der Körpertemperatur, die nach Durchschneidung des Rückenmarks stattfindet, verhindert hat.

Digitized by Google

Das in starken Dosen verabreichte Cocain hat zuerst infolge seines deprimirenden Einflusses auf das Herz eine Herabsetzung des Druckes bedingt, dann ist der Druck gestiegen.

Die Beobachtung, dass der Druck in der letzten Phase des Versuches in einer über die Norm reichenden Höhe auf die Zeit von mehr als 1/4 Stunde sich erhalten hat, lässt wohl den Schluss zu, dass das Cocain eine directe Wirkung auf die Blutgefässe ausübt.

Experimente mit künstlicher Circulation in den exstirpirten Organen.

Da zur Feststellung des Einflusses eines Medicamentes auf die Blutgefässe jenes Experiment verlässlicher ist, welches bei künstlichem Kreislauf in den vom Körper getrennten Organen angestellt wird, so musste ich Versuche auch nach dieser Methode vornehmen. Zu dem Zweck leitete ich in einer Niere, welche aus einem Hund gleich nach dessen Tödtung entfernt wurde, die künstliche Circulation mit normalem defibrinirten Blut und mit Cocain enthaltendem defibrinirten Blut ein.

Der Druck wurde mittelst eines Mariotte'schen Gefässes auf 1,70 m Wasser constant erhalten, und ich mass nach Cubikcentimetern die Menge des Blutes, welche aus der Renalvene herausfloss.[1])

Zur Festsetzung der Dosis, die ich in die Niere hineinbringen musste, um Verhältnisse analog denjenigen bei den früheren Versuchen zu haben, machte ich folgendes Raisonnement: Wenn ich 0,04 Cocain zu 100 ccm defibrinirten Blutes hinzufüge, welches zur künstlichen Circulation in der Niere dienen soll, so ist es dasselbe, als ob ich einem Hund von 1400 g Gewicht beiläufig die gleiche Menge Cocain verabreichen würde. In der That können wir annehmen, dass im Mittel das Blut 1/14 des gesammten Gewichtes des Thieres ausmacht, oder es ist gerade so, als wenn ich 0,0285 Cocain pro Kilogramm des Thieres verabreichen würde.

Als Beispiel der von mir angestellten Untersuchungen seien hier kurz nur 2 Versuche mitgetheilt.

11. Experiment. — 3. Juli.

Man lässt einen kräftigen Hund verbluten, welcher 800 ccm defibrinirtes Blut liefert. Man exstirpirt rasch eine Niere, die für künstliche Circulation vorbereitet wird. Ich lasse zuerst normales defibrinirtes Blut unter einem constanten Wasserdruck von 1,70 m circuliren (siehe Fig. 21 auf Seite 190).

1) Für Disposition des Apparates und Methode siehe die Arbeit meines Bruders. Berichte der math.-phys. Klasse der K. Sächs. Gesellsch. d. Wissensch. 1874. S. 305.

Digitized by Google

5 h. 39 m. Nach Herstellung der Communication gehen successive alle 2 Minuten 74, 56, 50, 46, 30 ccm durch. Gleich nachher circulirt das mit 0,0142 Cocain vergiftete Blut und es passiren alle 2 Minuten 20, 16, 18, 15, 8, 10, 10 ccm Blut.

Bekannt ist, dass, wenn man defibrinirtes Blut unter einem constanten Druck in einem exstirpirten Organ circuliren lässt, die Geschwindigkeit des ausströmenden Blutes successive abnimmt. Dieser Umstand bietet einige Schwierigkeit und grosse Ungewissheit, wenn man daran geht, zu beurtheilen, ob ein Medicament in kleinen Dosen gegeben eine Contraction der Blutgefässe verursacht.

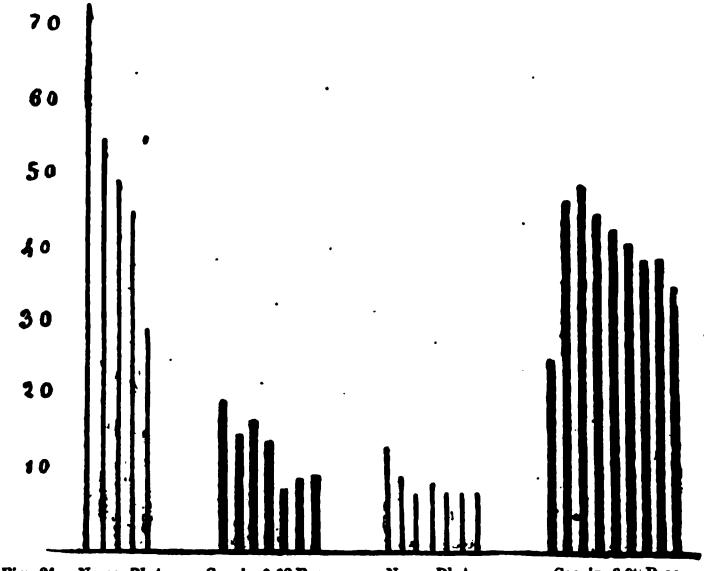


Fig. 21. Norm. Blut. Cocain 0,02 Proc. Norm. Blut. Cocain 0,08 Proc.

Bei Prüfung der Figur 21, die den Verlauf dieses Experimentes darstellt, ist es schwer zu bestimmen, ob die Dosis von 0,02 Proc. die Gefässe zu einer grösseren Contraction gebracht hat, als dies normales Blut zu thun vermocht hätte. — In derselben Niere lasse ich neuerdings normales Blut circuliren; alle 2 Minuten fliessen successive 14, 10, 8, 9, 8, 8 ccm durch.

Gleich darauf gelangt in die Circulation ein Blut mit 0,0570 Cocain pro Kilogramm (d. i. eine Lösung von 0,08 auf 100 ccm Blut); alle 2 Minuten strömen 26, 48, 50, 46, 44, 42, 40, 40, 36 ccm aus.

Bei diesem Theil des Versuches ist kein Zweifel mehr, dass Cocain in der Dosis von 0,08 Proc., gleich 0,057 pro Kilogramm des Thieres, eine bedeutende Lähmung der Blutgefässe erzeugt hat.

12. Experiment. — 9. Juni.

Aus einem Hund erhält man 600 ccm entfasertes Blut; die Niere wird wie bei dem vorhergehenden Experiment vorbereitet und die künstliche

Digitized by Google

Circulation unter dem Druck von 1,70 m eingeleitet; jede Minute beträgt die venöse Ausströmung 28, 13, 7, 5, 5 ccm (siehe Figur 22).

Hierauf wird sofort 0,04 Proc. Cocain (gleich 0,0285 pro Kilogramm) enthaltendes Blut circuliren gelassen; jede Minute fliessen 20, 41, 34, 30, 28 ccm durch. Von Neuem nimmt man die Circulation mit normalem Blut vor und die Ausströmung beträgt nur 6, 5, 4, 3, 3 ccm.

Dieser Versuch zeigt, dass die durch Cocain in der Dosis von 0,04 Proc. hervorgerufene Gefässlähmung verschwindet, wenn normales Blut wieder circulirt. Diese Thatsache, die ich auch bei grösseren Dosen (0,1 Proc. und selbst 0,4 Proc.) beobachtet habe,

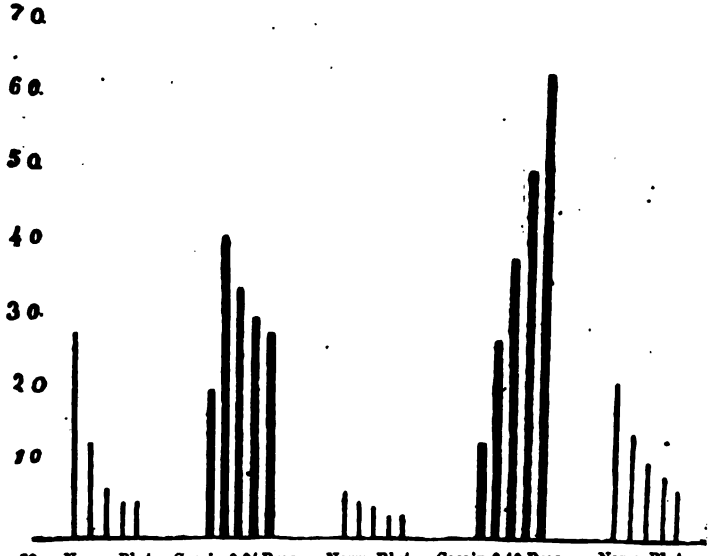


Fig. 22.

liefert den Beweis, dass das Cocain die Muskelfasern der Gefässe nicht dauernd verändert, es erzeugt eine Paralyse; die Blutgefässe aber, wie wir schon beim Herzen gesehen haben, erhalten ihren normalen Tonus wieder, sobald die Circulation des normalen Blutes von Neuem eingeleitet wird.

Die vorangehenden, mit der artificiellen Circulation in den aus dem Thierkörper entfernten Nieren angestellten Versuche zeigen uns, „dass kleine Dosen Cocain, 0,02 Proc. (gleich 0,0142 pro Kilogramm des Thieres), einen deutlichen Effect auf die Blutgefässe nicht hervorrufen. Die Dosen von 0,04, 0,08, 0,10 Proc. (gleich 0,028, 0,057, 0,0712 pro Kilogramm des Thieres) erzeugen eine bedeutende Lähmung der Blutgefässe in den exstirpirten Organen".

Digitized by Google

Wir sehen bei der Circulation in der exstirpirten Niere dieselben Erscheinungen wie bei dem lebenden Thier auftreten, bei welchem kleine Dosen keinen Einfluss auf die Gefässe ausüben oder nur eine geringe Verengerung veranlassen, während starke Dosen eine Erweiterung der Blutgefässe bewirken.

VIII.

Wirkung des Cocains auf die Athmungsfunction und den Mechanismus des Todes.

Die Untersuchung des Einflusses des Cocains auf die Athembewegungen bietet grosse Schwierigkeiten, weil einerseits durch kleine Dosen die Thiere so unruhig werden, dass es schwer wird, die Respirationscurven aufzuschreiben, und weil andererseits durch grössere Dosen Krämpfe veranlasst werden, welche die Curven alteriren. Um diesen Unzukömmlichkeiten vorzubeugen, entschloss ich mich, die Thiere durch Chloralhydrat einzuschläfern. Diese Methode der Verhinderung der Krämpfe, um die Cocainwirkung während des Chloralschlafes zu studiren, ergab gute Resultate.

13. Experiment. — 11. März 1886.

Einem Hunde von 3870 g Gewicht injicirte ich in die Bauchhöhle 3,0 Chloralhydrat; nach Ablauf von 15 Minuten liegt das Thier im tiefen Sopor und ist gegen Schmerz unempfindlich. Temperatur im Rectum ist von 38,25° auf 38,15° gesunken. Ich schreibe gleichzeitig die Respirationscurve des Thorax und des Abdomen auf.

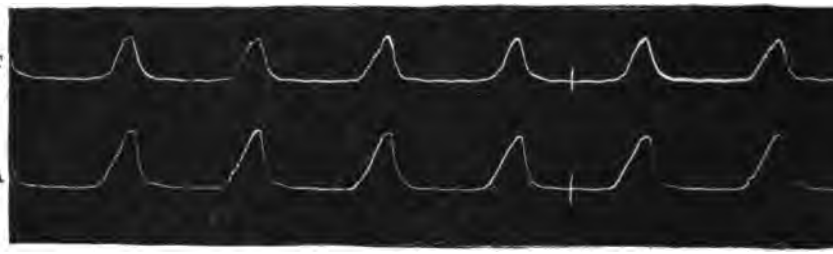


Fig. 23. T Thoraxathmung, A Abdomenath.; beide gleichzeitig aufgeschrieben.

Die Athmung verlangsamt sich infolge der Chloralwirkung. Figur 23 repräsentirt in der oberen Curve T die Thoraxbewegungen und in der unteren A die Abdomenbewegungen.

Ich spritze in die Saphena 0,04 Cocain ein. Während der Injection tritt eine Verlangsamung der Athmungsfrequenz ein, die kürzer als 1 Minute dauert; die Athmung wird dann etwas frequenter. Diese Erscheinung der Verlangsamung der respiratorischen Bewe-

Digitized by Google

gungen während und unmittelbar nach der Verabreichung von Cocain habe ich, häufig aufeinanderfolgend, wiederkehren gesehen, wie dies in Figur 24 ersichtlich ist, wo bei ω mit der Injection von 0,04 Cocain aufgehört wurde. Bei dieser Curve ist bemerkenswerth die

Fig. 24. Durch Verabreichung von Cocain bewirkte Veränderungen der vorhergehenden Curve.

Veränderung in der Inspirationslinie, die nämlich länger, und jene in der Exspirationslinie, die kürzer geworden ist. Dieser Respirationstypus ähnelt sehr demjenigen im tiefen Schlaf. Dieser verminderte Erregungszustand des Respirationscentrum ist jedoch ein Effect von sehr kurzer Dauer (wenigen Secunden), denn bald erscheint eine Beschleunigung der Athembewegungen, die als definitive Wirkung des Cocains angesehen werden darf.

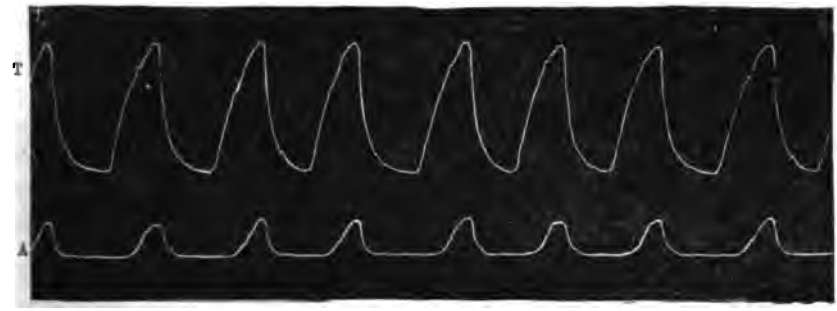


Fig. 25. Fortsetzung der vorherigen Beobachtung.

Figur 25 stellt die Athmungscurve dar, die 2 Minuten später geschrieben wurde. Die grössere Ausdehnung der Thoraxbewegungen, die wir in vorliegender Figur beobachten können, liesse mich befürchten, dass das Thier nahe daran sei, wach zu werden, und verabreichte ich ihm ein weiteres Gramm Chloral, damit die Wirkung des Cocains nicht vorherrsche.

Nach beendigter Injection des Chlorals macht das Thier noch eine normale Inspiration, die Exspiration aber ist nicht mehr complet; der Thorax bleibt also etwas erweitert. Die zweite Inspiration

Digitized by Google

Fig. 26. Aufhören der Zwerchfellbewegungen bei A infolge der Vergiftung von Cocain. Die Curve T stellt die gleichzeitig geschriebenen Abdombewegungen des Thorax dar.

erreicht fast den Grad der ersten, aber schon die dritte bleibt an Intensität bedeutend zurück. Auch das Zwerchfell bewegt sich nicht mehr und am Abdomen ist keine Spur einer inspiratorischen Bewegung bemerkbar, während der Brustkasten sich noch bewegt. Dieser Stillstand dauert bis zu dem Moment fort, bis der Thorax sich stärker zu bewegen beginnt, nach zwei Inspirationen erlangt auch das Diaphragma seine frühere Thätigkeit wieder.

Ich warte noch 5 Minuten ab, bis die Respiration wieder ganz regelmässig geworden ist, dann spritze ich 0,05 Cocain in die Saphena, davon ist aber keine Wirkung zu sehen. 1½ Minuten später mache ich noch eine Injection einer gleich grossen Menge Cocain, da tritt eine sehr beachtenswerthe Verlangsamung der Respiration und vollständiges Stillstehen des Diaphragma ein, während der Thorax zu functioniren fortfährt, aber mit weniger ausgedehnten und mehr frequenten Bewegungen, wie in Figur 26 zu sehen ist.

Das Thier schläft noch immer und ist unempfindlich. Uebt man einen starken Druck auf die Interdigitalmembran aus, so reagirt es nicht. Die Temperatur ist auf 36,9° herabgesunken.

Bei Thieren, welchen einfach nur Cocain verabreicht wird, sind, wenn auch in nicht so evidenter Weise, dieselben Modificationen des Respirium zu sehen, die wir in diesem Kapitel infolge von Chloralhydrat auftreten gesehen haben.

Der bei diesem Experiment (Figur 26) beobachtete Stillstand des Diaphragma ist jedoch nicht eine charakteristische Wirkung des Cocains und ich könnte andere Thierversuche anführen, bei welchen die Ein-

Digitized by Google

spritzung in die Venen von noch grösseren Dosen desselben Mittels den Stillstand der Thoraxbewegungen bewirkte, die Bewegungen des Diaphragma aber, wenn auch nur in sehr schwachem Grade, dennoch fortbestehen liess. Man begegnet auch da den nämlichen individuellen Unterschieden, die schon mein Bruder für das Chloral hervorgehoben hat.[1])

Auf Grund dieser Versuche kann man behaupten, „dass das durch die Venen oder die Lungen in den Thierkörper eingeführte Cocain eine vorübergehende Herabsetzung der Athmungsfrequenz und hierauf als persistirenden und charakteristischen Effect eine Beschleunigung der Athembewegungen veranlasst. Stärkere Gaben bedingen einen isolirten Stillstand bald des Brustkastens, bald des Diaphragma". Wir werden sehen, wie die stärksten Dosen die Respirationsbewegungen des Thorax und des Diaphragma auf eine mehr oder weniger lange Zeit zum vollkommenen Stillstand zu bringen vermögen.

Aufhören der Athembewegungen.

Wenn das Cocain seine intensivste Wirkung entfaltet, dann hören die respiratorischen Bewegungen auf. Untersuchen wir die verschiedenen Grade, nach welchen dieses Phänomen zu Stande kommt.

Der erste und einfachste Fall ist der in Figur 1 (Seite 159) dargestellte, wo die Krampfanfälle nach mehr oder weniger regelmässigen Intervallen wiederkehren, ohne dass irgend eine Modification des Respirium ihnen vorausgehen oder nachfolgen würde. Wenn man die Athmungscurve vor Ausbruch der Krampfanfälle aufschreibt, so ist es nicht schwer, Curven wie die in Figur 1 (Seite 159) geschriebene zu erhalten, vorausgesetzt, dass nicht eine zu grosse Dosis Cocain genommen wird.

Diese Beobachtungen sind darum von Wichtigkeit, weil sie uns darthun, dass in einem ersten Stadium das Cocain schon auf das Rückenmark bis hinauf zur Halsgegend zur Wirkung kommt, indem es beträchtliche Krampfanfälle hervorruft, ohne dass an diesen Functionsstörungen das verlängerte Mark oder wenigstens die Athmungscentren betheiligt wären.

Es bleibt somit die Annahme aufrecht, dass der Ursprung der convulsiven Anfälle nicht in der Medulla oblongata gelegen ist. — Um ein Beispiel zu geben, woran alle Einzelheiten besser ersichtlich

1) A. Mosso, Periodische Athmung und Luxusathmung. Arch. f. Anatomie und Physiol. 1886. Suppl.-Bd.

Digitized by Google

Fig. 27. Athembewegungen vor und nach einem durch Cocain erzeugten Krampfanfall.

sind, führe ich eine Curve an, die von einem Hund stammt, welcher tiefere Athembewegungen ausführte und die Welle mit grösserer Geschwindigkeit sich umdrehte (Fig. 27). Auf 9—10 Respirationen folgt jedesmal ein starker tetanischer Anfall, an welchem auch die Thoraxmuskeln participiren. Der Anfall dauert 10 Secunden, und sobald die Krämpfe aufhören, fährt der Athmungsrythmus inalterirt fort in derselben Form und derselben Frequenz, die er zuvor hatte.

Man begreift, dass in diesen Fällen das Respirationscentrum als Sitz der Respiration an dem Krampfanfall sich nicht betheiligt, da sein functioneller Rythmus sich nicht verändert. Der Sitz solcher Convulsionen ist sehr wahrscheinlich nicht das verlängerte Mark.

Dass bei einem heftigen Anfall von spasmodischen Contractionen der Muskeln des ganzen Körpers eine Veränderung in der Respiration nicht erfolgt, ist desgleichen interessant und bemerkenswerth, weil dieser Umstand die Annahme der Unabhängigkeit der Athmungscentren von der chemischen Blutzusammensetzung bestätigt. Wenn nach einer intensiven Muskelarbeit von 10 Secunden Dauer die gebildete Kohlensäure nicht genügt, um die Athmung zu beschleunigen, dann ist eben dies ein Zeichen, dass die Anhäufung von CO_2 im Blut nicht hinreichend ist zur Veranlassung einer Functionsveränderung der Respirationscentren. Diese Beobachtungen bilden eine neue Bestätigung der von meinem Bruder in seiner vorher schon citirten Arbeit vertretenen Lehre.

„Wenn das Cocain auch auf das verlängerte Mark zu wirken vermag,

Digitized by Google

dann wird eine Modification des Respirationsrythmus bemerkbar, die den Krampfanfällen vorausgeht und deren Frequenz vermehrt." Unter den vielen Beispielen, die ich zur Bekräftigung dieser Behauptung vorbringen könnte, führe ich hier nur eines an.

Die Curve 28 repräsentirt die Thoraxrespiration eines kleinen Hundes, dem ich 0,02 Cocain pro Kilogramm verabreicht habe. Auch bei diesem Thier ist die Thatsache wiedergekehrt, dass nämlich das Cocain in seinem ersten Wirkungsstadium eine bedeutende Vergrösserung der Ausdehnung der Athembewegungen bedingte. Hierauf traten die Anfälle auf, und zwar zuerst in den Muskeln der hinteren Extremitäten und dann in dem ganzen Körper; die Anfälle wiederholten sich und zeigten eine bedeutende Intensität, ohne dass ihnen irgend welche Veränderung des Respirium vorausgegangen oder gefolgt wäre. Nach 3 Minuten dauerten die Anfälle längere Zeit und die Respiration begann Veränderungen zu zeigen.

Figur 28 stellt die Respirationsbeschleunigung dar, die einem Krampfanfall vorausgeht.

Wir sehen, dass bei A ein Krampfanfall zu Ende geht; hierauf wird der Athmungsrythmus annähernd normal, um dann successive rascher zu werden. Nicht die Stärke der Inspirationen verändert sich, wohl aber deren

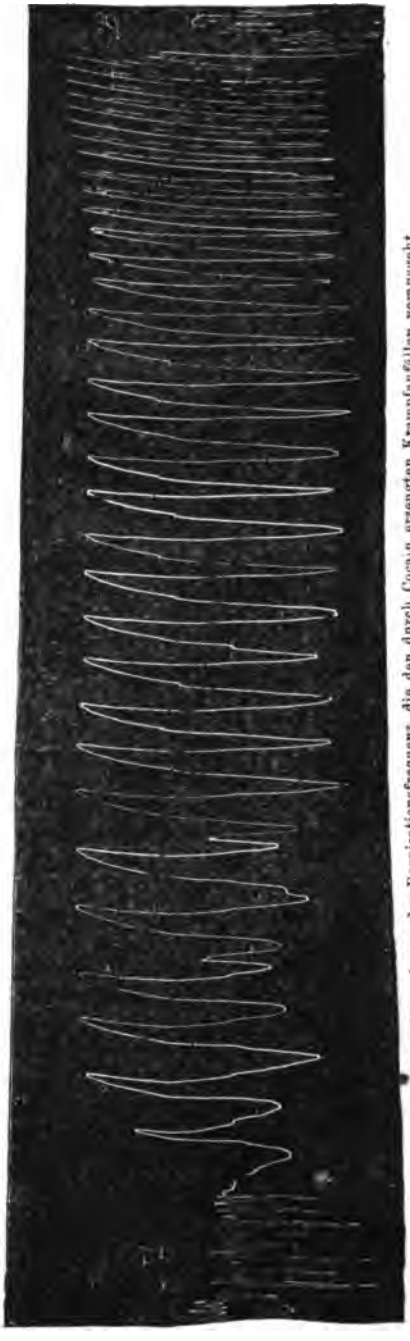


Fig. 28. Vermehrung der Respirationsfrequenz, die den durch Cocain erzeugten Krampfanfällen vorausgeht.

Digitized by Google

Fig. 29. Erhöhte Athmungsfrequenz, die von einem Krampfanfall gefolgt ist, nach welchem das Thier stirbt.

Fig. 30. Erhöhte Frequenz und darauffolgende Verminderung der Ausdehnung der Athembewegungen des Thorax, bis das Cocain mit der Aufhebung der Respirationsfunction den Tod herbeiführt.

Frequenz; sie folgen sich endlich sehr rasch aufeinander, bis bei B ein neuer Anfall eintritt.

Ich bin der Meinung, dass bei diesem Fall das verlängerte Mark an den Krämpfen participire. Es könnte angenommen werden, dass es sich um einen psychischen Effect handle, dass das Thier vor Eintritt des Anfalls sich unwohl fühle und dass deshalb die Athmung beeinflusst werde; um aber diesen Zweifel zu beseitigen, würde daran zu erinnern sein, dass in jenem Moment das Thier nicht reagirt und gegen Schmerz unempfindlich ist; aber einen anderen Beweis liefert uns die folgende Beobachtung, die den letzten Krampfanfall darbietet, jenen nämlich, der den Tod veranlasste (Fig. 29). Die Athmungsfrequenz erhöhte sich gradatim, bis ein sehr heftiger Anfall ausbrach; das Diaphragma wurde gleichfalls von Tetanus befallen, und da die künstliche Athmung nicht eingeleitet wurde, so musste das Thier

Digitized by Google

diesem Anfall, welcher das Respirium definitiv zum Stillstand brachte, erliegen. Zuweilen trifft der tetanische Krampfanfall der Extremitäten und der anderen Muskeln, die ich der Kürze wegen Spinalmuskeln nennen werde, mit dem Tetanus des Athmungscentrum nicht zusammen; der Tod erfolgt dann bei distincter Trennung dieser beiden Anfälle, wie aus Figur 30 ersichtlich ist.

Eine letale Dosis von Cocain rief sehr intensive Krampfanfälle hervor, an welchen sich auch die Athmung betheiligte; bei einem letzten Anfall, als bei A die tetanischen Contractionen der Extremitäten und der Gesammtmusculatur zu Ende gingen, fuhr der Thorax fort, immer raschere und schwächere Bewegungen zu vollführen, bis er stehen blieb. Da liessen die Muskeln nach und der Thorax nahm bei C eine exspiratorische Stellung an. Das Herz pulsirte unverändert fort, seine Contractionen waren noch so stark, dass sie sich dem auf der Brust gelegenen, mit elastischer Membran versehenen Tympanus mittheilten. Dann manifestirte sich ein erhöhter Tonus der Brustmusculatur und die Curve erhob sich bis zum Niveau der Inspirationsstellung. Bei D wurde künstlich geathmet und man rettete für den Augenblick das Thier von dem Tode; es erlag dann

Fig. 31. Respirationstetanus des Diaphragma infolge der Cocainwirkung. Die Länge dieser Curve entspricht dem Zeitabschnitt von 20 Secunden.

infolge der weiteren Anfälle, bei welchen nicht mehr der Blasebalg zu seiner Rettung angewendet wurde.

Ich führe noch eine Curve an, um eine andere, länger andauernde Form von respiratorischem Tetanus zu veranschaulichen, welcher dem Athmungsstillstand bei der Cocainvergiftung nach grossen Dosen vorausgeht. — Die spontane Wiederkehr dieses Anfalls zeigt uns die grosse Affinität desselben zu den oben beschriebenen Erscheinungen des Respirationstetanus. Der Unterschied besteht in der längeren Dauer und in dem Fehlen des Spinaltetanus, im Uebrigen ist deren Natur identisch.

Aus den angeführten Versuchen geht hervor, dass das Cocain in seinem ersten Wirkungsstadium die Athmungscentren erregt, weil es eine erhöhte Frequenz und eine grössere Intensität der Respirationsbewegungen bewirkt.

Bei meinen Untersuchungen habe ich auch dem Einfluss Rechnung

Digitized by Google

getragen, den die durch das Cocain erzeugte Temperaturerhöhung auf die Athmungsfrequenz ausüben kann. Wenn die Rectaltemperatur 41° überschreitet, dann ist es nicht möglich, diesen sehr wichtigen Moment unberücksichtigt zu lassen; eine erhöhte Athmungsfrequenz ist aber auch vor der Temperatursteigerung bemerkbar gewesen und in der ersten Periode der Wirkung sind diese beiden Symptome von einander unabhängig.

Die hohen Dosen bedingen den Tod, weil die Respirationsbewegungen aufhören.

Die künstliche Athmung ist das wirksamste Mittel, um die Thiere noch am Leben zu erhalten, wenn das Cocain die Athembewegungen aufgehoben hat.

Wenn infolge der Cocainwirkung das Thier zu athmen aufhört, schlägt das Herz noch lange fort.

IX.

Einfluss des Cocains auf die thierische Wärme. Therapeutische Anwendungen und die Gegengifte des Cocains.

„Unter allen jetzt bekannten Substanzen ist das Cocain diejenige, welche am raschsten und in grösstem Maasse die Körpertemperatur erhöht.

Dieses Argument ist von mir schon in einer früheren Arbeit behandelt worden: „Ueber die Wirkung jener Substanzen, welche mit Hülfe des Nervensystems die Körpertemperatur erhöhen oder herabsetzen".[1]) Deshalb führe ich hier keine anderen Versuche an. Jene Wirkung geht übrigens deutlich hervor aus vielen Beobachtungen, die ich in der genannten Arbeit mitgetheilt habe, wie z. B. aus X, Y, und ich werde bald auf diesen Gegenstand zurückzukommen Gelegenheit haben, wenn ich nämlich von den Gegengiften des Cocains zu sprechen haben werde.

Eine sehr interessante Thatsache, die ich bei meinen Untersuchungen constatirt habe, besteht darin, dass das Cocain zur Erzeugung einer höheren Temperatur intacter Nervenbahnen, die Gehirn mit Rückenmark verbinden, nicht bedarf. Den neuesten Anschauungen gemäss wird angenommen, dass im Gehirn thermische Centren existiren, welche auf Rückenmark und Nerven wirken und dadurch die Gewebe zu grösserer Wärmeproduction anregen. Nach meinen Beobachtungen dürften auch im Rückenmark Nervencentren sich

1) Atti della R. Accad. delle scienze di Torino. 21. Bd.

Digitized by Google

vorfinden, welchen die Fähigkeit zukommt, die Menge der von den Geweben erzeugten Wärme zu vermehren, weil bei Durchschneidung des verlängerten Marks und bei Verabreichung von Cocain die Temperatur nicht herabsinkt, wie es Regel ist, sondern sogar eine Steigerung erfährt.

Nachfolgend führe ich ein Experiment an, um die Wahrheit dieser Thatsache darzuthun.

14. Experiment. — 6. Juli.

Hund von 10000 g Gewicht. Zimmertemperatur 25°.

3 h. 5 m. Rectaltemperatur 39,7°. Luftröhrenschnitt, Präparirung der Jugularis und Carotis; dann wird die atlanto-occipitale Membran blossgelegt. Nach diesen Operationen ist um 3 h. 19 m. die Temperatur 40,4°. Diese Temperaturerhöhung ist den operativen Eingriffen und der Wirkung des Chloroforms zuzuschreiben.

3 h. 20 m. Durchschneidung des Halsmarks zwischen Atlas und Hinterhauptsbein.

3 h 23 m. Temperatur 40,35°. Puls 20 in 15 Secunden.

3 h 27 m. Durchschneidung der Vagusnerven am Halse.

3 h 28 m. Temperatur 40,30°.

3 h 29 m. Temperatur 40,30°. Puls so frequent, dass er nicht gezählt werden kann.

3 h 30 m. Temperatur 40,32°. Puls 36—40 in 15 Secunden.

3 h 33 m. Temperatur 40,36°. Puls 35 in 15 Secunden.

3 h 34 m. Cocain 0,08 in die Jugularis.

3 h 35 m. Temperatur 40,45°. Puls 30 in 15 Secunden.

3 h 36 m. Cocain 0,04 in die Jugularis.

3 h 40 m. Temperatur 40,50°. Das Thier öffnet und schliesst die Augenlider, bewegt den Mund, bei leichtem Klopfen auf die Nase schliesst es die Augenlider.

3 h. 45 m. Temperatur 40,55°. Puls 27 in 15 Secunden. Die Patellarreflexe sind gesteigert, das Thier ist sehr empfindlich an seiner hinteren Körperhälfte; abundanter Speichelfluss.

3 h. 54 m. Temperatur 40,40°. Tetanische Contractionen an den vorderen Extremitäten, die nur wenige Secunden dauern.

4 h — m. Temperatur 40,45°.

4 h 10 m. Temperatur 40,25°. Puls 42.

4 h 20 m. Temperatur 40,20°.

Bei der Section wird constatirt, dass die Durchschneidung des Halsmarks eine vollständige gewesen ist.

Dieser Versuch beweist, dass nach Durchschneidung des verlängerten Marks das Cocain noch fähig ist, eine Temperaturerhöhung zu erzeugen. Vergleicht man die beiden Temperaturen vor und nach der Operation, so findet man, dass nach der Operation ein Temperaturzuwachs von 0,85° während circa 45 Minuten stattgefunden hat, und 1 Stunde nach der Operation war die Temperatur im Rectum

Digitized by Google

noch 40,20°, ungeachtet der künstlichen Athmung. Wir müssen aber nicht unberücksichtigt lassen, dass die Initialtemperatur von 39,70° höher als die normale ist und dass der Hund wegen der psychischen Erregung wärmer geworden war. Mit der Durchschneidung des Rückenmarks fiel jener Erregungsgrund weg und trotzdem erhielt sich die Temperatur auf einem hohen Grad, anstatt zu sinken. Um uns eine richtige Idee von der thermischen Macht des Cocains zu bilden, müssen wir nicht ausser Acht lassen, dass der Hund nach Durchschneidung des Rückenmarks sich ganz ruhig verhielt; die sehr schwachen, spontan aufgetretenen Muskelcontractionen können doch nicht in bemerkenswerther Weise die Wärmeproduction beeinflusst haben. Die neuen Beobachtungen bestätigen die aus meinen früheren Experimenten gezogene Schlussfolgerung[1]), dass nämlich im Organismus eine ansehnliche Wärmemenge producirt werden kann, ohne dass daran irgendwie die Muskelcontraction mit bethätigt sei, und dass im Rückenmark thermische Centren existiren.

Um zu entscheiden, ob bei meinen Versuchen es sich um eine wirkliche Wärmeproduction und nicht vielmehr um eine Verringerung des Wärmeverlustes infolge der Cocainwirkung auf die Blutgefässe handle, habe ich Rücksicht auf den Blutdruck und den Zustand des peripheren Kreislaufs genommen; ich habe jedoch bis zur Stunde die calorimetrischen Untersuchungen nicht ausgeführt, die allein jene Frage definitiv lösen können.

Therapeutische Anwendungen des Cocains.

Nachdem festgestellt wurde, dass das Cocain auf Rückenmark und Gehirn wirkt, indem es die Nervencentren zu grösserer Thätigkeit anregt, habe ich versuchen wollen, ob sich dieses Mittel als Excitans in jenen Fällen anwenden liess, wo die Lebensfunctionen sehr darniederliegen. Ich stellte meine Beobachtungen nicht an Menschen an und musste mich, da es sich um Preliminaruntersuchungen handelte, auf das Thierexperiment beschränken; ich hege die Hoffnung, dass die Kliniker in Anbetracht der unleugbaren Wirksamkeit des Cocains als Excitans dasselbe den heute angewendeten und wenig sicheren Substanzen vorziehen werden. Meine Versuche führte ich an Hunden aus, die entweder durch spontane Erkrankungen oder infolge der erlittenen operativen Eingriffe sich in einem sehr schweren Zustand mit Erniedrigung der Temperatur, Kräfteverfall und Herabsetzung der Sensibilität befanden.

1) U. Mosso, Einfluss des Nervensystems auf die thierische Temperatur. Virchow's Archiv. 106. Bd. S. 81. 1886.

Digitized by Google

Die durch jene Versuche erlangten Resultate waren so günstig, dass ich nicht zögere zu erklären: Das Cocain ist das beste unter den bekannten Excitantien. — Zur Bestätigung dieser Behauptung führe ich folgendes Experiment an:

15. Experiment. — 3. April 1886.

Ein Hund (10250 g schwer), bei welchem vor 2 Monaten die Schädeltrepanation mit Verletzung des Rindentheiles der rechten Hemisphäre zum Studium der thermischen Centren vorgenommen worden war, war vollkommen geheilt. Nachdem er hierauf in den Raum mit anderen Thieren zusammengelassen wurde, begann er rasch zu kränkeln und am 9. April brachte ihn der Diener ins Laboratorium in einem solchen Zustand der Magerkeit und Schwäche, dass er sich nicht mehr auf den Beinen halten konnte; er frass nicht, was man ihm vorsetzte (Brod, Milch). Seine Rectaltemperatur betrug 32° C.; Puls 96, sehr schwach; Respiration 7, sehr oberflächlich. — Da der Zustand ein so schwerer war, entschloss ich mich, an ihm die excitirende Wirkung des Cocains zu probiren. Da das Thier gegen Schmerz unempfindlich ist, wird ohne Weiteres die Vena jugularis präparirt behufs Messung der Temperatur des venösen Blutes. Die Gewebe waren blass und kalt, der Kreislauf so träge, dass aus den Hautgefässen kein Tropfen Blut herausfloss; es schien, als ob man an einem Cadaver operiren würde. Man führt das Thermometer in die Jugularis bis in die Nähe des Herzens ein.

	Temperatur d. venösen Blutes	
2 h 2 m.	32,20°.	Präparation der Vena saphena.
2 h 5 m.	32,30°.	= = = =
2 h 9 m.	32,40°.	= = = =
2 h 10 m.	32,50°.	= = = =
2 h 16 m.	32,60°.	= = = =
2 h 17 m.	32,60°.	Injection von 0,10 Cocain in die Saphena.
2 h 19 m.	32,65°.	Respiration 16, tiefer als zuvor. Der Zustand des Thieres bessert sich rasch, es bewegt sich und bellt.
2 h 29 m.	32,70°.	
2 h 32 m.	32,85°.	Das Thier bewegt sich beständig; das Herz schlägt stärker, Pupillen sehr erweitert.
2 h 36 m.	33,10°.	Empfindlich gegen Schmerz; starker Schaum aus dem Maule; Respiration mehr frequent als normal.
2 h 42 m.	33,40°.	
2 h 52 m.	33,60°.	Das Thier lässt schwach alkalischen Harn.
3 h 2 m.	33,70°.	
3 h 11 m.	34°.	Puls 120; Respiration 20.
3 h 20 m.	32,50°.	
3 h 34 m.	34,75°.	Puls 124; alle 15 Secunden bewegt es die Beine so, als ob es laufen wollte.
3 h 42 m.	34,90°.	

Digitized by Google

	Temperatur d. venösen Blutes	
3 h 52 m.	35,10°.	Das Thier ist gar nicht festgebunden, es winselt lauter und man hält es mit den Händen auf dem Tisch.
4 h 30 m.	35,90°.	
4 h 40 m.	36,20°.	Es fährt fort sich zu bewegen mit demselben Rythmus, 15—16 mal in der Minute.
4 h 50 m.	36,40°.	
5 h — m.	36,55°.	
5 h 5 m.	36,65°.	
5 h 16 m.	36,80°.	Die Bewegungen werden seltener, die Contractionen an den Extremitäten folgen sich weniger frequent.
5 h 25 m.	36,90°.	
5 h 30 m.	37°.	
5 h 40 m.	37,10°.	Man bestimmt die Rectaltemperatur mit einem anderen Thermometer und findet 37,30°; aus der Jugularis wird das Thermometer entfernt und das Thier wird auf den Boden gesetzt.
	Temp. im Rectum	
5 h 42 m.	37,30°.	Der Hund hält sich gut auf den Beinen und läuft; er hat nicht mehr das leidende Aussehen von früher, er schwankt aber, als ob er berauscht wäre. Ein ihm vorgehaltenes Stück Fett frisst er gern.
6 h 20 m.	36,70°.	Nachdem er ausgeruht, frisst er mit Gier ein grosses Stück Fett und säuft Milch. Puls 118; Respiration 16.
7 h — m.	36,50°.	Er steht freiwillig auf und läuft.
8 h — m.	37,50°.	Defäcation; Fäces stellen eine schwarze, breiartige Masse dar. Puls 116; Respiration 14.
10 h 10 m.	37°.	Läuft im Zimmer herum und frisst Knochen. Puls 110; Respiration 12.

10. April 1886.

7 h. Vorm.	37,70°.	Während der Nacht Defäcation: breiartige weisse Masse; Urin schwach sauer, ohne Albumen; er frisst gern Fleisch, Fett und Milch, Brod lässt er stehen.
2 h 15 m.	38,30°.	Puls 120; Respiration 11.
8 h 10 m.	38,30°.	

11. April 1886.

10 h. Vorm.	38,50°.	Er hat guten Appetit und frisst mit Wasser getränktes Brod, läuft im Zimmer herum, interessirt sich für alles, was da vorgeht und folgt mir in den Zimmern des Laboratoriums, ohne gerufen zu werden. In den darauffolgenden Tagen besserte sich sein Zustand rapid und nach

Digitized by Google

Ablauf von 10 Tagen hatte er das Aussehen eines normalen Hundes, wenn man von der Läsion am Schädel absieht, wo eine geringe Einsenkung vorhanden war, wiewohl die Verletzung durch eine resistente Narbe verschlossen erschien.

Ich habe noch andere analoge Versuche ausgeführt, ich glaube aber, dass diese einzige Beobachtung genügt, um zu überzeugen, dass in dieser Beziehung das Cocain sehr nützliche therapeutische Anwendungen finden wird. Wo das Nervensystem einen hohen Grad von Schwäche darbot, wo die Blutcirculation träge war, die Athmung verlangsamt, die Körpertemperatur erniedrigt und alles darauf hinwies, dass der Tod bald eintreten werde, hat mir das Cocain solche überraschende Resultate gegeben, dass ich nicht zweifle, auch beim Menschen diese Substanz mit grossem Vortheil anzuwenden, wenn es sich bei einem Zustand tiefer Depression des Organismus darum handeln würde, eine dauernde Erregung des Nervensystems zu erzeugen und die Körperkräfte neu zu beleben.

Das Cocain und seine Antagonisten.

Das Cocain wird gleichfalls als Reizmittel bei den durch Narcotica hervorgerufenen Vergiftungen Anwendung finden. Wir haben gesehen, dass die charakteristischen Einflüsse des Cocains bestehen: in einer erregenden Wirkung auf die psychischen und motorischen Centren, in der Steigerung der Athmungsfrequenz und Beschleunigung der Herzschläge, und in der Anregung einer grösseren chemischen Thätigkeit der Gewebe.

Für nicht starke Dosen kann behauptet werden, dass das Cocain in vollem Antagonismus zum Chloral steht, welches die Erregbarkeit der psychischen und motorischen Centren und die Energie des Herzens und der Athmung herabsetzt, die Körpertemperatur erniedrigt und die Blutgefässe lähmt.

Wenn ein Thier durch eine letale Dosis Chloralhydrat in tiefen Schlaf verfällt, dann genügt eine Dosis von 0,01—0,02 Cocain pro Kilogramm zu injiciren und schon nach wenigen Minuten ist der Sopor weniger tief, die Respirations- und Pulsfrequenz ist erhöht und das Thier wird wach. Ich muss aber gleich bemerken, dass Chloralhydrat nicht mit gleicher Intensität auf alle jene Functionen wirkt, auf welche die Cocainwirkung zur Geltung kommt, und obwohl das Chloral und Cocain als die vollkommensten der bis heute bekannten Antagonisten betrachtet werden können, so elidiren sie sich doch nicht in Allem.

Schon in dem Kapitel über die Respiration habe ich angegeben,

Digitized by Google

dass ich mich des Chlorals zur Unterdrückung der Krämpfe bedient hatte, und wir haben gesehen, dass das Chloral die Cocainwirkung auf die Respirationscentren fortbestehen liess, während es das Thier vollständig immobil machte.

Das ist nicht einfach eine Thatsache, die von der Stärke der Dosen abhängt, sondern es handelt sich hier um eine physiologische Wirkung und, ich möchte fast sagen, um eine Prädilection dieser Medicamente, die auch in nicht so hohen Dosen mit grosser Energie auf gewisse Functionen des Nervensystems ihre Wirkung entfalten.

In der That, wie ich schon durch eine frühere Arbeit dargethan habe[1]), übt das Chloral auf die thermischen Centren eine deprimirende Wirkung aus, die das Cocain, auch wenn es in starken Dosen dargereicht wird, nicht aufzuheben im Stande ist. Der thermische Einfluss des Cocains (welcher gewiss zu seinen charakteristischen Wirkungen gehört, da wir zuweilen binnen ½ Stunde eine Temperaturerhöhung von 4° beobachtet haben) wird auch durch mässige Dosen Chloral paralysirt. Das Interessanteste bei der Untersuchung über den Antagonismus dieser zwei Substanzen besteht darin, dass das Thier durch Cocain aus dem infolge des Chlorals bewirkten Schlaf geweckt werden kann, dass ferner die Respiration eine thätigere wird und die Pupille sich erweitert und empfindlich wird, während die durch die Chloralwirkung veranlasste Herabsetzung der Temperatur forterhalten bleibt. Es würde also hiermit eine Art Abstufung in der Intensität der Vergiftungserscheinungen bestehen; das Cocain vermöchte den Schlaf zu hindern, die Herzschläge und die Athembewegungen zu beschleunigen, Krämpfe hervorzurufen, die Pupille zu erweitern, die Blutgefässe zu verengern, Schaum im Maule zu erzeugen, es wäre aber nicht im Stande, die thermischen Vorgänge im Organismus zu erhöhen, wenn schon das Chloral seine Wirkung ausübt.

Den durch Chloral vergifteten Hunden können sehr starke Dosen Cocain dargereicht werden, ohne dass sie sofort erliegen.

Diesbezüglich theile ich folgenden Versuch mit.

16. Experiment. — 24. Februar 1886.

Hund, 6630 *g* schwer. Ich injicire in die Saphena in der Zeit zwischen 10 h. 22 m. und 11 h. 18 m. successive 4,0 g Chloral. Temperatur zu Anfang 38,40°; um 11 h. 30 m. beträgt Temperatur nur 36,20°; Respiration langsam; Herzstoss schwach. Um 11 h. 42 m. ist das Thier vollkommen unempfindlich; ich injicire 0,10 Cocain; Temperatur fährt fort zu sinken; um 12 h. ist sie schon bis zu 35,55° herabgesunken; Respiration wird frequenter, Puls ist auch beschleunigt. Das Thier beginnt

1) Virchow's Archiv. 106. Bd. S. 110. 1886.

Digitized by Google

zu winseln und nach und nach bellt es stärker, bis es wach wird; das Bellen dauert fort.

12 h. 30 m. Temperatur 35,10°. Thier empfindlich, reagirt durch Bewegung und Schmerzensäusserung gegen leichten Druck.

12 h. 44 m. Temperatur 34,90°. Thier ganz wach, es ist sehr unruhig und schreit.

12 h. 50 m. 1,0 Chloral.

1 h. 7 m. 0,5 Chloral. Hierauf wird es tief soporös und ist auch gegen starke Reize unempfindlich. Respiration langsam und schwach.

1 h. 22 m. Temperatur 34,88°. Injection von 0,12 Cocain.

1 h. 58 m. Da die Temperatur fortwährend sinkt und schon auf 34,42° herabgelangt ist, gebe ich 0,08 Cocain. Gleich nachher wird das Thier wach und bellt.

2 h. 10 m. Um es zu beruhigen, gebe ich neuerdings 1,0 Chloral.

2 h. 12 m. Befindet sich schon wieder in tiefem Schlaf.

2 h. 40 m. Tiefer Schlaf dauert fort.

2 h. 45 m. Temperatur 34°. Da es nicht erwacht und vollkommen unempfindlich ist, verabreiche ich noch 0,12 Cocain. Die Athembewegungen folgen rascher aufeinander, sie sind aber sehr oberflächlich; dann hört die Respiration auf, das Herz fährt fort, schwach zu schlagen und bald tritt der Tod ein.

Aus obigem Experiment geht hervor, dass Cocain und Chloral sich in ihren Wirkungen elidiren und dass eine Dosis von 0,046 Cocain pro Kilogramm durch eine Dosis von 1,5 Chloral pro Kilogramm vollkommen paralysirt und unwirksam gemacht wird.

Wenn ein Hund durch Chloral vergiftet ist, muss man mit der intravenösen Darreichung des Cocains vorsichtig sein; sind die Dosen, wie bei dem berichteten Fall, stark, dann hören die Athembewegungen auf und das Thier stirbt.

Die durch das Chloral erzeugte Depression der Nervencentra trägt dazu bei, dass der durch Cocain im ersten Moment seiner Wirkung hervorgerufene Zustand noch schwerer und tödtlich wird. Diese Thatsache habe ich bei manchen Hunden beobachtet, die infolge einer Dosis von 0,02 Cocain pro Kilogramm gestorben sind, wenn ich die künstliche Respiration nicht vorgenommen hatte, die nothwendig erscheint, um das Thier in die Lage zu versetzen, die aus einem Stillstand der Respiration, der seiner Natur nach nur momentan ist, erwachsende Lebensgefahr zu überstehen.

Die letalen Dosen des Chlorals werden vertragen, wenn die Darreichung von Cocain vorhergeht.

Chloroform und Aether.

Zwei andere Antagonisten des Cocains sind das Chloroform und der Aether, weil diese die durch das Cocain veranlassten Krämpfe

Digitized by Google

unterdrücken und sowohl die Respirations- als auch die Pulsfrequenz herabsetzen. Mit Chloroform und Aether gelingt es auch, die Körpertemperatur zu erniedrigen, wenn ihre Wirkung verlängert wird; bei meinen Experimenten war dieser antagonistische Einfluss weniger deutlich zu sehen, da ich mich darauf beschränkte, die Krämpfe zum Verschwinden zu bringen, und die Wirkung des Chloroforms und des Aethers bis zur Erreichung einer beträchtlichen Temperaturerniedrigung nicht verlängerte. Einen Hund, dem ich successive 0,042 g Cocain pro Kilogramm verabreicht und der im Anfang einen so heftigen Krampfanfall bekam, dass ich glaubte, er würde infolge des Athmungsstillstandes erliegen, konnte ich durch Chloroform retten und definitiv am Leben erhalten. Indem ich die Chloroforminhalationen in circa 1½ Stunden so oft wiederholte, bis die ersten Zeichen von Muskelcontractionen, welche den Krämpfen vorausgehen, wieder auftraten, fand das Thier Zeit, das Cocain zu eliminiren, und es war gerettet.

Diese Versuche haben mir die Ueberzeugung beigebracht, dass, wenn es nöthig wäre, einem durch Cocain vergifteten Menschen Hülfe zu bringen, man sofort zum Chloroform oder zum Aether greifen müsste, um einen Tetanus der Respirationsmuskeln hintanzuhalten, der die schwerste und häufigste Ursache des Todes ist. Wenn einmal die erste, schwerere und mehr eminente Gefahr vorüber ist, dann kann Chloral dargereicht werden. Falls die Athmung aufhört, muss sogleich die artificielle Respiration eingeleitet werden.

Bei Vergiftungen mit Chloral, Opium, Morphium, Laudanum und anderen narkotischen Mitteln, die eine tiefe Depression der Nervencentren der Athmung und des Herzens erzeugen, muss Cocain verabreicht werden. Ich glaube, dass dieses Medicament nicht nur bei acuten Vergiftungen durch Narcotica, sondern auch in Fällen von Lähmungserscheinungen, bedingt durch eine Abschwächung der Rückenmarksthätigkeit, wie auch bei Kranken, deren Kräfte infolge verlängerten Gebrauchs von Bromkali oder Chloralhydrat sehr heruntergekommen sind, wird mit Erfolg gegeben werden können. Das Obige zusammenfassend, muss ich sagen, dass das Cocain bestimmt sei, das Strychnin in allen seinen therapeutischen Anwendungen zu ersetzen, weil es dieselbe Wirkung hat, während es nicht die so giftigen Eigenschaften des Strychnins besitzt.

Digitized by Google

X.

Mittheilungen aus dem Institute für experimentelle Pathologie und Pharmakologie der Universität zu Klausenburg.

Experimentelle Beiträge zur Kenntniss der Darmbewegungen.

Von

Prof. A. Bokai.

A) Ueber die Wirkungen der Darmgase auf die Darmbewegungen.

Prof. Nothnagel's „Beiträge zur Physiologie und Pathologie des Darms", in welchen der ausgezeichnete Kliniker so viel Neues und Interessantes brachte, gaben mir den Impuls für die folgenden experimentellen Untersuchungen, die ich in den Jahren 1884 und 1885 in ungarischen Fachorganen mitgetheilt habe, deren Resultate mir aber so wichtig erscheinen, dass ich mir vornahm, dieselben auch deutsch bearbeitet zu publiciren.

Die erste Reihe meiner Untersuchungen bezieht sich auf die Wirkung der Darmgase auf die Darmbewegungen, welche Frage meines Wissens bisher noch von Niemandem experimentell behandelt wurde.

I. Experimentelle Untersuchungen über Darmbewegungen wurden bis zum Erscheinen der Arbeit von Braam-Houckgeest und Sanders Ezn[1]) äusserst primitiv durchgeführt, und darum glaube ich, dass vieles, was vor dem Erscheinen der genannten Arbeit publicirt wurde, mit der Zeit eine Aenderung erleiden wird. Früher hatte man die Bauchwand längst der weissen Linie auf einer längeren oder kürzeren Strecke aufgeschlitzt, die Gedärme, die so empfindlich gegen Reize jeder Art sind, der Luft ausgesetzt und so ihre Bewegungen beobachtet. — Die mir bekannte älteste und beachtenswertheste Arbeit ist die von Dr. Schwarzenberg aus Cassel[2]),

1) Pflüger's Archiv f. Physiologie. IV. Bd.

2) Die peristaltische Bewegung des Dünndarms. Zeitschr. f. ration. Medicin. VII. Bd. S. 311.

Digitized by Google

der sich schon im Jahre 1849 über die unzuverlässige Methode der üblichen Untersuchung beklagt. Er hält es beim einfachen Eröffnen der Bauchhöhle für einen Uebelstand, dass das Thier nur kurze Zeit am Leben bleibt, unter veränderten Verhältnissen nicht beobachtet werden könne und dass die Heftigkeit des operativen Eingriffs am Thiere ganz abnorme Zustände, insbesondere eine bedeutende Temperaturverminderung des blossgelegten Darms, hervorrufe. Alle Versuche, welche man ersann, diese Temperaturabnahme möglichst zu verhindern, nämlich das Begiessen der Gedärme mit warmen Flüssigkeiten, oder öfteres Zurückbringen derselben in die Bauchhöhle, waren nicht im Stande, das Verlangte zu leisten.

Ein anderer Umstand, welchen schon Haller (Elem. physiol. Tom. VII. p. 77) erwähnt, und welcher nach Schwarzenberg einen nicht geringen Einfluss auf die Darmbewegungen ausüben kann, ist die Hyperämie, Cyanose und manchmal auch die Bildung von Blutextravasaten in der Wand der der Luft ausgesetzten Gedärme. — Diese Blutextravasate sitzen unter dem serösen Ueberzuge des Darms und ihre Ausdehnung ist nach Verhältnissen grösser oder kleiner. Schwarzenberg hat Extravasate entstehen sehen, welche die Grösse eines Silbergroschens erreichten.

Die Fehlerquellen, welche bei dem einfachen Aufschlitzen der Bauchwand entstehen, könnten wir heute nicht besser charakterisiren, als es der Autor vom Jahre 1849 gethan, und doch war die genannte Untersuchungsmethode bis 1872 im Gebrauch. Nur Schwarzenberg machte eine Ausnahme, er legte Darmfisteln an und untersuchte auf diese Art manche Fragen. — Nach einfachem Aufschlitzen der Bauchwand prüften Pflüger[1]) die Rolle des Nerv. splanchnicus bezüglich der Darmbewegungen, Kupffer und Ludwig[2]) die conträre Wirkung des Nervus vagus und N. splanchnicus auf die Peristaltik, Krause und Heidenhain[3]) das Verhältniss des arteriellen und venösen Blutes auf die Darmbewegungen, Mayer und Basch[4]) eben diese Frage und die Innervation der Gedärme; auch O. Nasse[5]) führte seine vielseitigen Untersuchungen mit Hülfe dieser Methode

1) Ueber das Hemmungsnervensystem für die peristaltischen Bewegungen der Gedärme. Berlin 1857. Hirschwald.

2) Die Beziehungen der Nervi vagi und splanchnici zur Darmbewegung. Sitzungsber. d. k. Akad. der Wiss. Math.-naturw. Kl. 25. Bd. S. 580.

3) Krause, Untersuchungen über einige Ursachen der peristalt. Bewegung des Darmkanals. Heidenhain's Studien. Heft 2. S. 31.

4) Untersuchungen über Darmbewegungen. Sitzungsber. der k. Akademie der Wissensch. Mathem.-naturwiss. Klasse. 62. Bd. Abth. 2. S. 811.

5) Beiträge zur Physiologie der Darmbewegung. Leipzig 1866. Engelmann.

Digitized by Google

durch, insbesondere untersuchte er auf diese Weise die Wirkung mancher Gifte auf die Darmbewegung. Ed. Weber[1]) schlug zwar vor, das durchsichtige Peritoneum über den Gedärmen intact zu lassen, sein Vorgehen fand jedoch keine Anhänger. Auch bei dieser Methode wäre man nämlich denselben Fehlern ausgesetzt gewesen, ohne dem einfachen Aufschlitzen der Bauchwand gegenüber irgendwie im Vortheil zu sein: die Gedärme kühlen ab, das Peritoneum und die Gedärme trocknen aus, der Darm wird blutreich, cyanotisch u. s. w.

Sanders-Ezn war der Erste, der das Untersuchungsthier — mit Ausnahme des Kopfes — in ein 0,6proc. 38° C. warmes Kochsalzbad tauchte, die Bauchwand unter diesem Kochsalzbade schlitzte und die aufgedeckten Gedärme so lange unter dem lauen Kochsalzwasser hielt, als die Beobachtung dauerte.

Durch dieses Verfahren vermied er das Austrocknen und Abkühlen der Gedärme. Hyperämie kommt dabei nicht so leicht zu Stande, und die Beobachtung kann stundenlang dauern, ohne dass das Thier zu Grunde geht. Nothnagel lobt und befolgt dieses Verfahren (l. c.). Auch ich verfuhr nach den Sanders-Ezn'schen Angaben, nur fand ich es nicht für angezeigt, meine Versuchsthiere (junge Kaninchen) zu narkotisiren, wie es Nothnagel that; er spritzte Aether sulf. unter die Haut seiner Thiere, mit Nussbaum von der Voraussetzung ausgehend, dass weder Chloroform noch Aether einen Einfluss auf die Peristaltik ausüben. Nussbaum's Behauptungen kann ich meinerseits nicht bestätigen. Sowohl Chloroform, als auch Aether verursachen beim Beginn der Vergiftung eine Vasomotorenlähmung. Da nun die Darmwand äusserst reich an Gefässen ist und die kleinste Veränderung der Gefässlumina schon eine starke Modification des Blutgehalts der Gedärme nach sich zieht, kann dieser Umstand durchaus nicht indifferent auf die Darmbewegungen sein.

Die detaillirte Einrichtung meiner Untersuchungsmethode war folgende:

Eine 75 cm lange, 45 cm breite und 40 cm tiefe doppelwandige Blechwanne füllte ich zur Hälfte mit einer 0,6proc. Kochsalzlösung von 38° C. Den Raum zwischen der doppelten Wandung füllte ich mit warmem Wasser (circa 50° C.) und schützte dasselbe vor Abkühlung durch einen unter die Wanne gestellten Bunsen'schen Brenner, der die Temperatur des Kochsalzbades, die mit einem Thermometer controlirt wurde, constant auf 38° C. erhielt. Das Versuchs-

1) Handwörterbuch der Physiol. Art. Muskelbewegung.

Digitized by Google

thier (junges Kaninchen) wurde auf ein Brett festgebunden und mit demselben in das Bad getaucht, so dass nur der Kopf ausser dem Bade blieb, welcher von einem Assistenten fortwährend mit den Händen gehalten wurde, damit das Thier nicht durch die Aspiration der Flüssigkeit erstickte. Das Aufschlitzen der Bauchwand geschah unter Wasser. Der Schnitt wurde mit einem Scalpell und einer Hohlsonde sorgfältig schichtenweise längs der weissen Linie vom Proc. xyphoideus bis zur Symphysis ossium pubis geführt. Wenn ich nach dem Eröffnen der Bauchwand mittelst meiner Finger beiderseits auf die Hypochondrialgegend einen leisen Druck ausübte, so trat der ganze Darmtractus aus der Bauchhöhle heraus und entfaltete sich im Bade so, dass man bequem alle Partien desselben beobachten konnte. Den Darm unmittelbar zu berühren, ihn mit den Fingern auseinanderzuziehen, vermied ich, um denselben nicht zu reizen. — Wenn man die Gedärme nach der Sanders-Ezn'schen Methode blosslegt, so befinden sich dieselben, insbesondere wenn man die Versuchsthiere vorher 12 Stunden fasten lässt (was bei meinen Versuchen regelmässig geschah), in vollkommener Ruhe. Blos einige Stellen des Dünndarms, wo Darminhalt vorhanden ist, zeigen zeitweise Contractionen der Längs- und Kreismuskelfasern. Der Dick- und Blinddarm hingegen befinden sich auch dann in Ruhe, wenn sie gefüllt sind. Bringen wir hingegen das Thier nicht in das Bad und schlitzen so die Bauchwand, dann sehen wir gleich nach Eröffnung derselben eine heftige unregelmässige Darmbewegung als Folge des Temperatureinflusses der Luft und anderer irritirender Umstände.

Die Bestandtheile, aus welchen nach den bisherigen Untersuchungen die Darmgase bestehen, habe ich einzeln rein dargestellt und in Gasometern gesammelt. Die Wirkung der Gase auf die Darmbewegungen wurde derart untersucht, dass ich sie unter sehr schwachem Drucke in verschiedene Partien des Darms einströmen liess, welcher ruhig im 38° C. warmen Kochsalzbade ausgebreitet lag. — Das Einströmen der Gase in den Darm bewerkstelligte ich derart, dass ich mit einer Ligaturnadel, in der zwei gröbere Fäden eingezogen waren, die ausgewählte Darmpartie umschlang, und zwar so, dass die Gefässe des Gekröses nicht verletzt wurden; nun unterband ich mit dem oberen Faden den Darm, schlitzte ihn dann unterhalb der Ligatur auf und schob eine dünne Glascanüle in denselben, welche mit dem unteren Faden befestigt wurde. Die Verbindung der Canüle mit dem Gasometer hatte ich so arrangirt, dass die Gedärme bei der Manipulation am Gasometer nicht im Geringsten gezerrt wurden. Um die Darmwandungen nicht stark zu spannen,

Digitized by Google

vermied ich das starke Füllen der Gedärme mit Gas, da sonst infolge der Spannung der Darmmusculatur Darmbewegungen nicht auftreten könnten.

Wenn ich die Wirkung zweier Gase nach einander studiren wollte, so gebrauchte ich eine T-Canüle, deren zwei Schenkel mit zwei Gasometern verbunden waren.

Zu meinen Untersuchungen benutzte ich nahezu 60 Kaninchen. Die Gase wurden meist in das Jejunum geleitet, da nach meiner Erfahrung diese Darmpartie am empfindlichsten ist. Minder empfindlich ist das Ileum, noch weniger der Dickdarm, während das Rectum sich nahezu so verhält, wie das Ileum, der Zwölffingerdarm aber so, wie das Jejunum. Die Wirkung der einzelnen Gase ist aber auf alle Theile des Darms qualitativ dieselbe; Verschiedenheiten der Wirkungen habe ich blos in quantitativer Hinsicht bemerken können.

II. Nach den bisherigen übereinstimmenden Untersuchungsresultaten bestehen die Darmgase aus O, N, H, CO_2, CH_4 und H_2S. — Die Quellen der Darmgase sind theils der Magen, theils der Dünn- und Dickdarm. Die Bildung der einzelnen Gase, mit Ausnahme des O und N, hängt besonders, was die Quantität anbelangt, erstens von der Qualität der aufgenommenen Nahrung, zweitens aber davon ab, ob der Verdauungsprocess ein regelrechter, typischer ist, oder ob er davon abweicht.

Im Magen findet man unter normalen Verhältnissen keine anderen Gase als N, O und CO_2. N und O gelangen durch das Verschlucken der äusseren Luft in den Magen. Die Gegenwart der CO_2 im letzteren ist bisher noch nicht genügend erklärt. Es ist nicht unmöglich, dass dieselbe aus dem Darmtractus in den Magen gelangt; indessen müssten wir dann auch H und CH_4 hier finden. Nach Planer[1]) verschwindet der grösste Theil des O im Magen. Die Menge desselben berechnet er aus der Quantität des im Magen gefundenen N, indem er sich auf das Verhältniss stützt, das in der freien Luft zwischen O und N besteht; in einem gut verdauenden Magen aber ist die Menge der CO_2 2mal so gross, als die des verschwundenen O. Ob wir es im Magen mit einem gleichen Vorgang des Gaswechsels wie in der Lunge zu thun haben und ob der Magen unter normalen Verhältnissen diesem Gaswechsel den Ursprung

1) Die Gase des Verdauungsschlauches u. s. w. Sitzungsber. d. k. Akad. der Wiss. 42. Bd. S. 307 und Ruge, Beiträge zur Kenntniss der Darmgase. Ebenda. 44. Bd. 2. Abth. S. 739.

Digitized by Google

seiner CO_2 verdanke, darauf giebt Planer keine sichere Antwort. Meiner Ansicht nach wäre das nicht unmöglich.

Bei manchen Verdauungsstörungen entwickeln sich im Magen CO_2, H und CH_4; H_2S kommt seltener vor. Dass jedoch auch dies letztere sich zuweilen im Magen findet, wird durch die Thatsache bewiesen, dass mancher Ructus auch dieses Gas enthält, wie es von Senator[1]) und Ewald[2]) mitgetheilt wird. Aus den Daten Senator's hebe ich hervor, dass derselbe einen Kranken behandelte, dessen Krankheit er Hydrothionämie nannte. Der Ructus dieses Kranken verbreitete intensiven H_2S-Geruch. Ewald hingegen wies H_2S in den Ructus mit Bleipapier nach und behauptet, dass dieses Gas der Fäulniss von Eiweissstoffen entstamme.

Die nach Planer auch unter normalen Verhältnissen vorgefundene kleine Quantität von CO_2, H und CH_4 kann unter pathologischen Umständen in demselben zuweilen ungemein anwachsen; solche Erfahrungen wurden bei aus verschiedenen Ursachen entstandenen Magenerweiterungen von Ewald, Schultze[3]) und Popoff[4]) gemacht.

Jene Gase, die im Magen in den angeführten Fällen von Magenerweiterung nachgewiesen wurden, entwickeln sich auch infolge anderer Krankheiten des Magens, bei welchen die eingeführten Nahrungsstoffe der Gährung und Fäulniss anheimfallen. Solche Leiden sind die Gastritis acuta und chronica, sowie auch aller Wahrscheinlichkeit nach die Cholera nostras. Bei all diesen Krankheiten können jene Gase — die sich im Magen entwickeln — natürlich auch in den Darmtractus eindringen. Sowohl beim acuten als auch beim chronischen Magenkatarrh verweilen die Ingesta oft lange im Magen, wenn sie nicht zufällig erbrochen werden, da der Magen von denselben kaum etwas resorbirt. Sie können nämlich wegen mangelnder Salzsäure im Magen nicht in eine resorbirbare Form übergeführt werden.

Der Mangel der Salzsäure ist auch die Ursache, dass die in den genannten Fällen eingeführten Nahrungsstoffe der Fäulniss und den

1) Ueber einen Fall von Hydrothionämie und über Selbstinfection durch abnorme Verdauungsvorgänge. Berliner klin. Wochenschr. 1868. S. 251.

2) Ueber Magengährung und Bildung von Magengasen mit gelbbrennender Flamme. Archiv f. Anatomie und Physiologie. 1874. S. 217.

3) Ueber die Bildung brennender Gase im Magen. Berl. klin. Wochenschr. 1874. S. 317.

4) Ein Fall von Stenosis pylori mit consecutiver Erweiterung des Magens und Aufstossen von entzündbaren Gasen. Berl. klin. Wochenschr. 1870. S. 453.

Digitized by Google

verschiedenen Arten der Gährung (Buttersäuregährung, Alkoholgährung) anheimfallen. Bei der Buttersäuregährung können sich neben CO_2 und H auch Milchsäure, Buttersäure und zuweilen auch wenig Essigsäure, Ameisensäure, Capronsäure u. s. w. bilden; bei der alkoholischen Gährung hingegen kann viel CO_2, dann Essigsäure, sowie auch Glycerin und Bernsteinsäure entstehen. Bei dem Zerfall der Eiweissstoffe bilden sich hauptsächlich Stoffe, die in die Klasse der aromatischen Körper gehören, ebenso auch H_2S, das sich durch seinen intensiven Geruch sogleich verräth.

III. In dem Darmtractus kommen dieselben Gase vor wie im Magen. Nach Planer (l. c.) entwickelt sich H bei normaler Darmverdauung schon im Dünndarm, H_2S hingegen nur in dem Dickdarm. — Nach den Untersuchungen Hüfner's[1]) und Nencki's[2]) bilden sich die zwei erwähnten Gase nicht, wenn Trypsin auf Eiweissstoffe einwirkt, die Bildung geringer Menge CO_2 kann aber nicht geleugnet werden. H und H_2S sind Fäulnissproducte. Indessen kommt Fäulniss auch im gesunden Darmtractus immer vor, und so kann man den grössten Theil der im Darmtractus anwesenden CO_2, sowie des H, H_2S, CH_4 nach Hoppe-Seyler[3]) als ein Product des Zusammenwirkens der Fäulniss und des Pankreassaftes auf Eiweissstoffe betrachten. Neben diesen Gasen entstehen auch noch aromatische Stoffe (Scatol, Indol, Phenol). CO_2 und H entstehen jedoch nicht nur durch das Zerfallen der Albuminate, sondern auch dann, wenn Stärke mit faulendem Fibrin in Gegenwart von Wasser und $CaCO_3$ zusammenkommt, bei welcher Gelegenheit ausser den erwähnten Gasen auch noch Milch- und Buttersäure entstehen. Ja sogar, wenn der Pankreassaft auf Fette einwirkt und Fäulniss vorhanden ist, entstehen neben Fettsäuren und Bernsteinsäure auch CO_2 und H.

Nach Tappeiner[4]) bildet sich das CH_4 nur bei Phyto- und Pantophagen (also auch beim Menschen) im Darmtractus; unter normalen Verhältnissen aber nur im Dickdarm. Nach Tappeiner ist das CH_4 ein Gährungsproduct, welche Ansicht durch die Befunde bei den früher erwähnten Magenkranken nur bestätigt wird. Tappeiner

1) S. Hoppe-Seyler's Physiol. Chemie. S. 329.

2) Ueber die Zersetzung der Gelatine und des Eiweisses bei der Fäulniss mit Pankreas. Bern 1876.

3) Physiol. Chemie. S. 329.

4) Vergleichende Unters. der Darmgase. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1882. S. 432. Die Gase des Verdauungsschlauches der Pflanzenfresser. Zeitschrift für Biologie. 1883. S. 228. — Untersuchungen über Gährung der Cellulose. Ebenda. 1884. S. 52.

Digitized by Google

nimmt ferner an, dass mit den Speisen wenigstens zwei Arten von Spaltpilzen in den Verdauungstract gelangen, von denen die eine Art CO_2 und H, die andere aber CO_2 und CH_4 entwickelt. Die Magensäure verhindert nicht nur die Wirkung dieser Pilze, sondern sie lähmt auch dieselben auf längere Zeit, so dass sie die Energie ihrer Action nur im Dickdarm zurückgewinnen, und daher die erwähnten Gase nur dort gebildet werden können. Die Pilze, welche CO_2 und H zu entwickeln fähig sind, werden früher actionsfähig, da sie gegen Säuren mehr Widerstand leisten, als die andere Art, daher kann CO_2 und H schon im Dünndarm vorkommen. Tappeiner bemerkte insbesondere bei solchen Thieren eine reichliche CH_4-Entwicklung, die entweder einen kleinen Magen besitzen, oder mit sehr langem Dünndarm versehen sind. Die Entwicklung des CH_4 kann bei ausschliesslicher Milchdiät nicht constatirt werden, theils darum, weil bei einer solchen Diät der Inhalt des Dünndarms wegen der entstandenen Milchsäure stark sauer ist, theils vielleicht darum, weil die Milch den CO_2- und H-bildenden Pilzen eine so günstige Nahrungsflüssigkeit bietet, dass den sumpfgasbildenden Pilzen das Terrain so zu sagen ganz entzogen wird. Nach Tappeiner entwickelt sich das CH_4 hauptsächlich bei der Gährung der Cellulose, es ist aber nicht zu leugnen, dass es in kleineren Mengen auch aus Eiweiss entstehen kann, was übrigens Hoppe-Seyler schon vor dem Erscheinen der Tappeiner'schen Arbeit annahm.

Sauerstoff und Stickstoff gelangen vom Magen aus in den Darm. Ersterer findet sich dort nur in sehr geringen Mengen, weil er schon im Magen vom Blute absorbirt wird, was beim Stickstoff nicht möglich ist, weil das Blut sich schon in den Lungen damit sättigt.

Dies sind die Gase, die sich unter normalen Verhältnissen im Darmtractus finden. Wie die Darmgase sich unter pathologischen Verhältnissen quantitativ und qualitativ ändern, darüber liegen noch keine Untersuchungen vor. So viel ist jedoch gewiss, dass beinahe bei jedem mit Diarrhoe verbundenen Darmleiden die Quantität der Darmgase immer vermehrt gefunden wird.

Die grössere Menge der Darmgase stammt in diesen Fällen nicht von der grösseren Quantität des N her, wie dies z. B. bei der einfachen Obstipation wahrscheinlich ist, sondern von den durch Gährung und Fäulniss entstandenen Gasen H, H_2S, CO_2 und CH_4. Wenn sich die Gedärme in einem katarrhalischen Zustand befinden, so wird die absorbirende Fläche des Darms von dem katarrhalischen Secret überzogen, die Absorption der Speisen dadurch erschwert oder verhindert, die deshalb der Gährung und Fäulniss anheimfallen.

Digitized by Google

IV. Die einzelnen Darmgase wirken auf die Darmbewegungen verschieden. Während einige Gase in dieser Hinsicht ganz indifferent sind, verhindert eines derselben unter bestimmten Verhältnissen die Darmbewegungen; andere endlich rufen lebhafte Darmbewegungen hervor.

Wenn ich nicht allzu viel Stickstoff in den Dünn- oder Dickdarm eines 12 Stunden lang hungernden Kaninchens leitete, so blieben die Gedärme in grösster Ruhe, den Augenblick freilich ausgenommen, da das Gas in dieselben strömte. Wir können daher die Wirkung des N auf die Darmbewegungen für ganz indifferent ansehen. Ebenso indifferent verhält sich auch der Wasserstoff. Beide Thatsachen stimmen ganz mit den Erfahrungen von Professor Klug[1]) überein, welche er bezüglich der Wirkung des N und H auf das Herz machte; dieselben entsprechen jedoch auch jenen Erfahrungen, welche jedes Lehrbuch der Physiologie anführt, nämlich, dass der N und H auch auf die Innervation der Respiration keinen Einfluss haben. Dass zwischen Respiration und Darmbewegungen nicht nur dieser Parallelismus besteht, werden wir noch später sehen.

Da der Sauerstoff, was die Respiration und die Herzarbeit betrifft, nicht zu den indifferenten Gasen gehört, so war ich auf die Resultate meiner Versuche mit diesem Gase ganz besonders gespannt.

Wenn ich in verschiedene Darmpartien meiner Versuchsthiere Sauerstoff leitete, so blieben die Gedärme immer bewegungslos. Es giebt Autoren, die den Sauerstoff nicht in das Darmlumen, sondern in das Blut leiteten und das Gegentheil fanden, weshalb sie dem Sauerstoff einen die Peristaltik befördernden Einfluss zuschrieben. ich glaube jedoch nach meinen zahlreichen Versuchen behaupten zu können, dass der Sauerstoff weder auf die glatten Muskelfasern, noch auf den die Darmbewegungen vermittelnden Nervenapparat einen erregenden Einfluss ausübt.

Wäre ich bei den eben angeführten Versuchen stehen geblieben, so hätte ich den Sauerstoff neben den Stickstoff und Wasserstoff stellen müssen; die folgenden Versuchsresultate beweisen jedoch, dass der Sauerstoff bezüglich der Darmbewegungen kein indifferentes Gas ist.

Krause und Heidenhain (l. c.) waren vielleicht die Ersten (1863), die — wenn sie bei Thieren Dyspnoe erzeugten, indem sie die Trachea $^3/_4$—6 Minuten lang zusperrten — während der allge-

1) Orvosi hetilap. Jahrgang 1879. Versuche über die Wirkung verschiedener Gase auf die Innervation des Froschherzens.

Digitized by Google

meinen Convulsionen an den früher sich ruhig verhaltenden Därmen peristaltische Bewegungen gesehen haben. Diese Bewegungen nahmen besonders am Dünndarm an Intensität fortwährend zu. Wenn die Thiere dann wieder frei respirirten, so sah man die Darmbewegungen noch 1/2—3/4 Minuten lang fortbestehen; war jedoch die Cyanose des Darmtractus verschwunden und hatte das Blut sich wieder geröthet, so trat auch an dem Darm Ruhe ein. Nasse (l. c.) bestätigt die Erfahrungen Krause's nicht. Ich meinerseits stimme Krause vollkommen bei: Ich liess meine Versuchsthiere am Ende jedes Experimentes ersticken und konnte bei dieser Gelegenheit die von Krause beschriebenen Darmbewegungen immer beobachten. Tritt während des Erstickens starke Cyanose der Gekrösarterien ein, so nimmt man anfangs eine schwache, dann eine immer stärker und stärker werdende peristaltische Bewegung des ganzen Dünndarms wahr, welche, nachdem sie ihre grösste Intensität erreicht, sich auch auf den trägen Dick- und Blinddarm erstreckt. Bei den letzteren kommt zuerst eine Pendelbewegung (Braam-Houckgeest) zu Stande, und zwar dadurch, dass die longitudinalen Muskelfasern sich rythmisch contrahiren und erschlaffen; hierauf erfolgen Contractionen der Ringmuskelfasern, durch welche starke Einschnürungen des Darmlumens hervorgerufen werden, die weiter fortschreitend das Bild der peristaltischen Bewegung erzeugen. Die Bewegung des Dünndarms beim Ersticken ist jedoch nicht gleichen Charakters mit den eben geschilderten Bewegungen des Dick- und des Blinddarms, da dieselbe die sogenannte Rollbewegung (Braam-Houckgeest) zeigt. Das Rectum verhält sich ähnlich dem Dünndarm. Die Bewegung des Dünndarms und des Rectum dauert — die Sanderssche Methode angewendet — auch 20—30 Minuten nach dem Ersticken fort, während der Dick- und Blinddarm sich nur 2—3 Minuten lang bewegen. Nach beendeter Bewegung jedoch bleiben die letztgenannten Darmpartien mehr contrahirt, als sie es vorher waren.

Wenn ich in die sich stark bewegenden Gedärme eines schon erstickten Thieres Sauerstoffgas leitete, so hörten die Darmbewegungen nach Verlauf einiger Secunden gänzlich auf. Das fiel gewöhnlich mit dem Rothwerden der früher cyanotischen Darmgefässe zusammen.

Nachdem ich dies bei mehreren Versuchen wiederholt gesehen hatte, modificirte ich mein Verfahren derart, dass ich eine 10—15 cm lange Darmschlinge oben und unten unterband und dann das Thier erstickte. Als die Darmbewegungen — die das Ersticken stets begleiten — am intensivsten waren (auch an dem unterbundenen Theile)

Digitized by Google

leitete ich Sauerstoff in den letzteren. Das Resultat dieses Verfahrens war, dass die Bewegungen der unterbundenen Darmpartie sogleich aufhörten, während die übrigen Theile des Darms, in welche Sauerstoff nicht gelangt war, sich ungestört weiter bewegten.

Diese Versuche beweisen zunächst, dass die Ursache der Darmbewegungen beim Ersticken eine periphere ist, da die intensiven Erstickungsbewegungen der unterbundenen Darmpartie durch das Einleiten von Sauerstoff sogleich aufhören, ohne dass in den Bewegungen der übrigen Darmtheile auch nur die geringste Veränderung eingetreten wäre.

Schiff machte zuerst darauf aufmerksam, dass, wenn man die Aorta dicht unter dem Diaphragma unterbindet, heftige Darmbewegungen entstehen. Braam-Houckgeest konnte dies nicht bestätigen, während A. Krause, O. Nasse, S. Mayer und Basch Schiff beistimmen. Auch ich hatte oft genug Gelegenheit, mich von der Richtigkeit der Behauptung Schiff's zu überzeugen. Den negativen Befund Braam-Houckgeest's kann ich mir nur so erklären, dass der erwähnte Forscher bei Unterbindung der Aorta, die er oberhalb des Tripus Halleri vollzog, den linken N. splanchnicus zugleich mit zerrte, vielleicht auch einquetschte.

Wenn ich die Aorta eines Kaninchens, das in einem lauen Kochsalzbade lag, unterband und nun — nachdem der ganze Darmtractus schon bleich, das Blut der noch sichtbaren Gefässe hingegen cyanotisch geworden war und sich den ganzen Darmtractus entlang eine stürmische Rollbewegung entwickelt hatte — Sauerstoff in das Darmlumen leitete, so sah ich dasselbe, was ich bei erstickten Kaninchen, denen Sauerstoff in den Darm geleitet wurde, beobachten konnte. Die Darmbewegungen nahmen nämlich nach Verlauf von 3—4 Secunden an Energie bedeutend ab und hörten schon nach 30 Secunden ganz auf. Wenn ich einem Thiere mit unterbundener Aorta eine ungefähr 20 cm lange Dünndarmschlinge oben und unten unterband und dann in dieselbe Sauerstoff leitete, so konnte ich wahrnehmen, dass die heftige Rollbewegung blos an der abgebundenen, mit Sauerstoff behandelten Schlinge abnahm und schliesslich verschwand, während diese Bewegung in den übrigen Theilen des Darms ganz ungestört fortdauerte. Andere Thiere liess ich verbluten, indem ich denselben die Kopfschlagader durchschnitt oder die Aorta öffnete. Nach der Verblutung machte ich stets die Erfahrung, dass ebenso, wie nach dem Ersticken oder nach dem Unterbinden der Aorta, die Gedärme in eine energische Bewegung geriethen, die anfänglich einen pendelnden, dann einen peristaltischen und zuletzt einen rollenden

Digitized by Google

Charakter zeigte. Die Bewegungen traten mit dem Moment ein, wo infolge der Verblutung allgemeine Convulsionen sich einstellten, und erreichten ihren Höhepunkt, als diese aufhörten, also wenn der Tod des Thieres eintrat. Wenn ich in die Gedärme eines so verbluteten Thieres Sauerstoff leitete, so hörten die Bewegungen derselben in wenigen Secunden, längstens nach 1 Minute auf, während, wenn in den Darmtractus kein Sauerstoff gelangte und das todte Thier im warmen Kochsalzbad belassen wurde, die Darmbewegungen auch noch nach 15 Minuten beobachtet wurden. Wenn ich bei einem solchen verbluteten Thiere eine 20 cm lange Darmpartie unterband und dann in dieselbe Sauerstoff leitete, so vermisste ich ebenso, wie in dem beschriebenen Versuche, nur an diesem Darmstück die Bewegungen, während der andere Theil des Darms sich fortbewegte.

Diesen frappanten Befunden will ich noch ein Experiment anschliessen. Wenn ich einen grösseren Zweig der Gekrösarterie unterband, so entstand an dem entsprechenden Theile, möge nun dieser Dünn- oder Dickdarm gewesen sein, eine starke peristaltische Bewegung. Wenn ich jetzt die sich so bewegende Darmpartie oben und unten unterband und mit Sauerstoff füllte, so hörten die Bewegungen sogleich auf, sobald die cyanotische Farbe der Blutgefässe sich in Kirschroth verwandelt hatte.

Aus all diesen Versuchen können wir schliessen, dass der Sauerstoff in Bezug auf die Darmbewegungen durchaus nicht indifferent ist. Um jedoch die Wirkung desselben zu erklären, müssen wir vorher die Wirkung der Kohlensäure auf die Darmbewegungen betrachten.

Die Kohlensäure ruft sehr starke Darmbewegungen hervor. Wenn ich in eine Darmpartie CO_2 brachte, so entstanden stets starke, anfangs peristaltische, später rollende Darmbewegungen, zuerst nur umschrieben, auf einige Centimeter beschränkt, später jedoch, nachdem die Kohlensäure durch Contractionen der Darmschlinge weiter und immer weiter befördert worden und mit immer neuen und neuen Darmpartien in Berührung gekommen war, verbreitete sich die peristaltische, resp. rollende Bewegung auf den ganzen Darmtractus. Wenn ich z. B. die Kohlensäure in den Zwölffingerdarm leitete, so konnte man nach Verlauf von 2—3 Minuten unter starkem Kollern die peristaltische Bewegung des Ileums wahrnehmen. Dass die Kohlensäure nicht nach der Absorption, also central, sondern peripher wirkt, das erhellt schon aus dem vorher Gesagten, noch mehr jedoch aus dem folgenden Versuche. Ich unterband ein 20 cm langes Dünndarmstück doppelt, leitete dann in dieses Kohlensäure, bei welcher Gelegenheit sich peristaltische Be-

Digitized by Google

wegungen nur an der umschriebenen Stelle zeigten, während die übrigen Darmtheile ganz ruhig verblieben, ähnlich wie beim erwähnten Unterbinden eines Zweiges der Gekrösarterie.

Die durch die CO_2 hervorgerufenen Darmbewegungen konnte ich durch das Einleiten von Sauerstoff in das Darmlumen leicht coupiren, gerade so, wie jene Darmbewegungen, die sich nach dem Ersticken, Verbluten und Unterbinden der Aorta einstellten, und zwar abgesehen davon, ob der ganze Darmtractus oder nur ein Theil desselben Gegenstand des Experimentes war. Aber nicht nur durch Sauerstoff, sondern auch durch das Einspritzen von Kalkwasser in den Darm können die durch die CO_2 hervorgerufenen Darmbewegungen aufgehoben werden. Wenn man das Kalkwasser auf 38° C. erwärmt und dann von demselben 1—2 ccm in das Darmlumen einspritzt, so verursacht dies sehr heftige peristaltische Bewegungen; wenn jedoch von diesem Kalkwasser 4—5 ccm in die mit Kohlensäure gefüllten und sich deshalb stark bewegenden Gedärme gespritzt werden, so bemerkt man, dass die Darmbewegungen an den Stellen, wo das Kalkwasser mit der CO_2 in Berührung kam, aufhören. Das Kalkwasser bindet die CO_2, aus dem CaO wird $CaCO_3$, und nun kann sich weder die schwach ätzende Wirkung des CaO, noch die stark irritirende Wirkung der Kohlensäure auf die Gedärme entfalten. Auch dieser Versuch beweist, dass die CO_2 peripher wirkt, wenn sie Darmbewegungen hervorruft.

V. Wie kann man nun unsere mit Kohlensäure und Sauerstoff angestellten Versuche deuten?

Wir sahen, dass die CO_2 Darmbewegungen hervorzurufen im Stande ist. Die gleichen Bewegungen entstehen beim Ersticken und nach Verbluten der Thiere, sowie auch dann, wenn man die Aorta des Thieres über dem Tripus Halleri unterbindet. Wir sahen ferner, dass eine peristaltische Bewegung an bestimmten Darmpartien auftritt, wenn man die zu diesen Partien laufenden Zweige der Gekrösarterie unterbindet; endlich konnten wir uns auch davon überzeugen, dass der Sauerstoff in all den erwähnten Fällen die Darmbewegungen aufzuheben vermag. Aus den angeführten Momenten geht daher hervor, dass die Ursache der Darmbewegungen in den eben erwähnten Fällen peripherer Natur ist.

Eine weitere Frage ist nun die, ob die Ursache der Darmbewegungen in allen den eben angeführten Fällen eine und dieselbe ist? Wenn man in den Darmtractus Kohlensäure leitet, sättigt sich das Blut der Darmgefässe mit CO_2, so zwar, dass

Digitized by Google

das Blut aus den Geweben nicht mehr CO_2 aufnehmen kann. Dieselbe häuft sich daher in den Geweben an, ebenso wie beim Ersticken des Thieres. Geschah nun nicht Aehnliches auch bei dem Unterbinden der Aorta, als wir eine künstliche Anämie in den Gedärmen hervorriefen? Das noch arterielle Blut der Darmcapillaren gab seinen Sauerstoff an die Gewebe ab und sättigte sich mit Kohlensäure, weshalb in kurzer Zeit die Ausfuhr der CO_2 aus den Geweben aufhörte. Das Unterbinden eines Gekrösarterienastes ist in kleinem Maassstabe die Analogie der Aortaunterbindung. In den bisherigen Fällen hatten wir es also immer mit Kohlensäureanhäufung im Darmgewebe zu thun; neben derselben trat jedoch auch Sauerstoffmangel auf, und zwar ein relativer bei dem Einleiten der CO_2, ein absoluter in den übrigen Fällen. Die Frage ist nun die, ob die Anhäufung der Kohlensäure, oder ob der Mangel an Sauerstoff die Darmbewegungen verursachte?

Dieselbe Frage warf auch Traube den heftigen dyspnoetischen Athmungsbewegungen gegenüber auf. Ob die Anhäufung der CO_2, oder aber ob der Mangel an Sauerstoff das Athmungscentrum in eine so starke Erregung versetzt, dass heftige dyspnoetische Athmungsbewegungen erfolgen, wollte Traube entscheiden, indem er einen Hund reines Wasserstoffgas einathmen liess. Er fand nun, dass bei einem Hunde, dem der Sauerstoff 40 Minuten lang entzogen war, sich die Symptome der Dyspnoe dennoch nicht zeigten; nach Traube wäre also nicht der O-Mangel, sondern die CO_2-Anhäufung die Ursache der Reizung des Athmungscentrums. A. Krause (l. c.) wollte die starken Darmbewegungen nach dem Ersticken auch auf diese Art erklären und liess deshalb seine Thiere Hydrogen einathmen. Der Sauerstoff war daher aus dem Athmen ganz ausgeschlossen. Trotzdem konnte er weder das Ausbleiben der Dyspnoe, noch das der Darmbewegungen constatiren.

Meiner Ansicht nach können sowohl die Dyspnoe, als auch die Darmbewegungen nach Ersticken weder in dem einen, noch in dem anderen Sinne exclusiv erklärt werden. Die Wahrheit scheint in der Mitte zu liegen, und ich glaube mich nicht zu täuschen, wenn ich auf Grund der angeführten Experimente behaupte, dass sowohl die Anhäufung der Kohlensäure, als auch der Mangel an Sauerstoff Darmbewegungen hervorrufen kann. Diese Wirkung ist jedoch nicht centraler Natur — wie beim Athmen — sondern localen Ursprungs, was die Versuche, die ich an unterbundenen Darmschlingen ausführte, unstreitig beweisen.

Digitized by Google

Wir hätten jetzt noch jene Frage zu untersuchen, einerseits ob die Kohlensäure den in der Darmwand befindlichen motorischen Nervenapparat irritire, oder aber ob sie lähmend auf die bewegungshemmenden Endzweige des Nervus splanchnicus einwirke, andererseits ob der Sauerstoff auf die peripheren Endapparate der Hemmungsnerven irritirend wirke, oder aber sedativ, resp. lähmend auf die Endapparate der Bewegungsnerven? Diese Frage kann heute noch nicht so präcise beantwortet werden, wie die ähnliche das Herz betreffende. Trotz der Schwierigkeiten, die sich der Lösung dieser Frage entgegenstellen, können wir aber dennoch sowohl die lähmende Wirkung der CO_2 auf die peripheren Endapparate der Hemmungsnerven des Darms, als auch die erregende Wirkung des Sauerstoffs als unwahrscheinlich ausserhalb der Combination lassen. Die Gründe, die uns dazu berechtigen, sind folgende:

a) Was die Kohlensäure betrifft, so beobachtete ich bei ihrer Einwirkung auf die Gedärme auch nicht für einen Augenblick eine gesteigerte Action des bewegungshemmenden Nervenapparates. Die heftigen Darmbewegungen können wir als erstes sogenanntes Erregungsstadium der durch die Einwirkung der CO_2 auf den Darmbewegungsnervenapparat sich einstellenden Vergiftung betrachten, denn dass die CO_2 jene Nervenelemente schliesslich lähmt, können wir doch per analogiam schliessen. Die Kohlensäure erregt auch die glatten Muskelfasern der Darmwand direct, welcher Umstand bei den beobachteten heftigen Darmbewegungen auch zur Geltung kommt. Dies darf ich um so mehr behaupten, da wir wissen, dass die CO_2 die quergestreiften Muskeln direct zu reizen im Stande ist. Wenn wir z. B. auf den blossgelegten Muskel eines curarisirten Thieres CO_2 leiten, so antwortet der Muskel mit einer Contraction.

b) Was den Sauerstoff betrifft, so kann ich mich schon etwas positiver äussern. Um dies jedoch thun zu können, muss ich auf einige Experimente Nothnagel's hinweisen (l. c.). Der genannte Forscher fand, dass die Darmmusculatur sich auf Kalisalze (mögen diese schwefelsaures, salpetersaures, kohlensaures, chlorsaures, weinsaures Kalium oder Chlor-, Jod-, Bromkalium sein), wenn deren Krystalle mit dem blossgelegten Darmtractus wo immer in Berührung gebracht wurden, stark contrahirt. Diese Contraction beschränkt sich jedoch nur auf die Berührungsstelle, wo sich der Darm ringförmig zusammenzieht. Wenn man aber die Darmwand mit Natriumsalzkrystallen berührt, so tritt eine Contraction auf, die sich von der Berührungsstelle aus gegen den Pylorus hin auf einige Centimeter fortsetzt. Nothnagel glaubt, und ich muss ihm bei-

Digitized by Google

stimmen, dass die Kaliumsalze nur die glatten Muskelfasern der Darmwand irritiren; dasselbe verursachen auch die Natriumsalze, aber nur in einem geringeren Maassstabe, ausserdem erregen sie aber auch die in der Darmwand befindlichen motorischen Nervenelemente, woraus wir uns die fortschreitenden Bewegungen erklären können, die wir bei der Berührung mit Kaliumsalzen nie wahrnahmen. Durch diese Versuche gewannen wir in den Natriumsalzen ein ausgezeichnetes Reagens, mit dessen Hülfe wir leicht die Frage lösen können, ob sich der motorische Nervenapparat des Darms im Zustande der erhöhten Reizbarkeit, oder ob derselbe sich in paretischem oder paralytischem Zustande befindet. Im ersten Falle kommen die Contractionen des Darms schnell, energisch und ausgedehnt zu Stande, während die Längscontraction im zweiten Falle sehr träge oder gar nicht auftritt; wir bemerken dann nur eine ringförmige Einschnürung dort, wo das Natriumsalz mit der Darmwand in Berührung kam. Die Wirkung des Sauerstoffs auf den motorischen Nervenapparat des Darms habe ich mit Chlornatriumkrystallen geprüft. In die nach dem Ersticken lebhaft sich bewegenden Gedärme leitete ich das O-Gas; die rollende Bewegung verschwand sogleich. Wenn ich jetzt die Gedärme mit einem Chlornatriumkrystall wo immer berührte, so zeigte sich eine ganz regelmässige Natriumcontraction, welche sich von der Berührungsstelle gegen den Pylorus hin 2—3 cm weit erstreckte. Eine irritirende Wirkung des O auf den N. splanchnicus musste ich hiermit ausschliessen, ebenso eine lähmende Wirkung desselben auf den motorischen Nervenendapparat oder auf die glatten Muskelzellen. Und so bleibt uns nichts weiter übrig, als anzunehmen, dass in unseren Versuchen durch die Beseitigung des absoluten oder relativen Sauerstoffmangels auch jene Ernährungsstörung des peripheren motorischen Nervenendapparats beseitigt wurde, die durch das Einwirken der Kohlensäure entstanden ist, und die eben die Ursache der starken Darmbewegungen war.

Wenn ich Kohlensäure in die Gedärme leitete und die so gefüllten Gedärme mit einem ClNa-Krystall berührte, so war die Darmcontraction viel energischer und intensiver als sonst. Auch dieser Umstand beweist, dass die CO_2 den Endapparat der motorischen Darmnerven in einen Zustand erhöhter Erregbarkeit versetzt. Dieses Verhältniss des O und der CO_2 zu den peripheren motorischen Nerven des Darms ist ähnlich dem Verhältniss, in welchem diese beiden Gase zum Athmungscentrum stehen.

Digitized by Google

Die Wirkung des Sauerstoffs und der Kohlensäure auf das Herz kann wegen der complicirten Innervirung des letzteren bis jetzt nicht mit der Wirkung der erwähnten Gase auf die Gedärme in Parallele gestellt werden.

Aus Allem, was ich bis jetzt angeführt habe, ergiebt sich so zu sagen von selbst eine für die Physiologie der Darmbewegungen sehr wichtige These, welche kurz gefasst folgendermaassen lautet: Die Darmbewegungen werden durch den Kohlensäuregehalt des Blutes bewirkt. Die Kohlensäure muss mithin als automatischer Reiz sowohl für das Athmungscentrum, als auch für die in der Darmwand befindlichen motorischen Nerven angesehen werden. Die Wirkung dieses Reizes wird jedoch sowohl beim Athmen, als auch bei den Darmbewegungen durch den Sauerstoff beschränkt. Dass jedoch die CO_2 auch unter normalen Verhältnissen nicht der alleinige Darmreiz ist, scheint wahrscheinlich zu sein; auch der Darminhalt muss als Darmreiz angesehen werden, und zwar wirkt derselbe theils mechanisch, theils chemisch. Die Bewegung des Diaphragma kann auf die Gedärme ebenfalls einen mechanischen Reiz ausüben.

Es widerspricht meiner Hypothese durchaus nicht, wenn bei gewissen Herzleiden, bei denen man eine Cyanose der Darmgefässe annehmen muss, nicht immer starke Darmbewegungen und infolge dessen auch keine Diarrhoe eintreten. Die CO_2 des cyanotischen Blutes wirkt hier lange Zeit hindurch auf die motorischen Nervenelemente der Darmwand ein und ruft in denselben eine bedeutende Ernährungsstörung hervor, die zur Parese führen kann. Wir beobachten infolge dessen oft sehr hartnäckige Obstipation, die gewöhnlich aufhört, wenn die Compensation des Klappenfehlers der Valv. bicuspidalis oder der Stenose des linken venösen Ostium eingetreten ist, und daher auch die Cyanose der Gedärme schwindet.

Aus der eben geschilderten Wirkung der Kohlensäure folgt, dass man dieselbe in Fällen mässigerer Obstipation öfters anwenden sollte, als dies bisher thatsächlich geschieht, um so mehr, da kleinere Dosen gar keine schädlichen Nebenwirkungen haben, wenn nicht etwa auch Herz- oder Gehirnleiden vorliegen. Andere Abführmittel, mögen dieselben in welche Klasse der Purgativmittel immer gehören, sind immer mehr oder weniger schädlich und entfalten unangenehme Nebenwirkungen, insbesondere, wenn dieselben längere Zeit hindurch benutzt werden. Manche Autoren erwähnten auch schon früher die purgative Wirkung der CO_2, so z. B. Jul. Braun in seiner Balneo-

Digitized by Google

therapie, bei Besprechung der Kohlensäure enthaltenden Wässer; auch Husemann[1]) deutet diese Wirkung der Kohlensäure an, sagt aber nur so viel, dass die genannte Säure wahrscheinlich die Peristaltik zu heben im Stande sei. Bei Dujardin-Beaumetz[2]), Nothnagel-Rossbach[3]), Buchheim-Harnack[4]), Leube[5]) finden wir in dieser Hinsicht kein Wort.

VI. Das Sumpfgas (CH_4) kann sehr starke Darmbewegungen hervorrufen. Wenn ich Sumpfgas in eine Partie des Darms leitete, so beobachtete ich gerade so heftige, ja sogar manchmal noch heftigere peristaltische und darauffolgende rollende Bewegungen als nach der CO_2.

Die Wirkung ist, wie die der CO_2, eine locale; jene Darmtheile, in die CH_4 nicht gelangte, verblieben in vollständiger Ruhe. Sauerstoff ist nicht im Stande, die durch die Wirkung des Sumpfgases hervorgerufenen Darmbewegungen aufzuheben.

Diese Wirkung des Sumpfgases überraschte mich sehr, da ich dieselbe nach unseren bisherigen Kenntnissen über seine Wirkung auf den thierischen Organismus nicht erwarten konnte. Eulenberg erwähnt z. B. in seinem Werke: „Die Lehre von den schädlichen und giftigen Gasen“ (Seite 20), dass er an Kaninchen, die sich in einem Kasten befanden, dessen Luft an CH_4 einmal 25 Proc., dann 29 Proc. und schliesslich 49 Proc. enthielt, auch nach Verlauf von 1 Stunde weder den geringsten Grad von Unwohlsein, noch eine Steigerung der Zahl der Athembewegungen wahrnehmen konnte; letztere schienen sogar noch abgenommen zu haben.

VII. Der Schwefelwasserstoff (H_2S) erzeugt ebenfalls heftige Darmbewegungen, gleich dem Sumpfgase. Auch bei der allgemeinen Vergiftung durch H_2S kann man heftige Darmbewegungen wahrnehmen. Doch können dieselben auch der Erstickung infolge stärkerer Vergiftung zugeschrieben werden. Letztere erfolgt nämlich, wenn wir in die Gedärme viel H_2S einführen, da das Gas von der Schleimhaut des Darms sehr schnell absorbirt wird. Bei meinen Versuchen leitete ich deshalb nur minimale Quantitäten von H_2S in den Darm ein. Die dyspnoetischen Erscheinungen, welche den Eintritt der allgemeinen Vergiftung kennzeichnen, traten

1) Handbuch der Arzneimittellehre. 2. Aufl. 1883.
2) Leçons de clinique therapeutique. Paris. O-Doin 1883. Tome I. 3. éd.
3) Handbuch der Arzneimittellehre. 5. Aufl. 1880.
4) Lehrbuch der Arzneimittellehre. 1883.
5) v. Ziemssen's Handbuch der spec. Pathol. u. Therapie. VII. Bd. 2. Hälfte.

Digitized by Google

daher nach 4—5 Minuten auf, während sich die heftigen Darmbewegungen in 2—3 Secunden nach der Einführung des Gases zeigten, also viel früher, als die Erscheinungen der allgemeinen Vergiftung. Die Gedärme zogen sich anfangs so zusammen, wie bei der Einwirkung der Natriumkrystalle; dann zeigten sich an zahlreichen Punkten des Darmtractus kreisförmige Einschnürungen, und endlich entwickelte sich eine sehr heftige peristaltische Bewegung, welche nach Verlauf einiger Secunden in eine stark rollende überging.

Dass bei meinen Experimenten der H_2S nicht infolge der allgemeinen Vergiftung auf die Darmbewegungen einwirkte, sondern unmittelbar, beweisen am besten jene meiner Versuche, in welchen ich ein oben und unten unterbundenes Darmstück der Wirkung des H_2S aussetzte. Nur die Bewegungen dieser Darmpartie waren dabei wahrzunehmen, während die anderen Theile des Darmtractus so lange ruhig blieben, bis sich die Symptome der allgemeinen Schwefelwasserstoffvergiftung entwickelten; in diesem Falle trat nun längs des ganzen Darmtractus eine stürmische rollende Bewegung ein.

Die auf Einwirkung des Schwefelwasserstoffs eingetretenen Darmbewegungen (ich verstehe hier nicht jene aus der allgemeinen Vergiftung entstandenen) vermag das Sauerstoffgas nicht vollkommen aufzuheben, sondern nur wesentlich zu mässigen.

Man war früher auf Grund der Untersuchungen von Rosenthal und Kaufmann[1]) der Meinung, dass die Schwefelwasserstoffvergiftung auf Sauerstoffmangel im Blut infolge einer in demselben schnell eintretenden Oxydation des H_2S beruhe. Hoppe-Seyler's[2]) Angaben weichen zwar wesentlich von denen Rosenthal's und Kaufmann's ab, bestätigen den Oxygenmangel aber auch. Nach Hoppe-Seyler bildet nämlich der H_2S mit Hämoglobin Schwefelmethämoglobin, welch letzteres eine beständige Verbindung und daher unfähig ist, Oxygen aufzunehmen; durch die Bildung dieses Körpers nimmt daher die Fähigkeit des Blutes, Sauerstoff aufzunehmen, bedeutend ab. Das Schwefelmethämoglobin bildet sich jedoch bei Warmblüttern nur langsam, und bei einer tödtlichen Vergiftung tritt der Tod viel früher ein, als das Blut die Fähigkeit, Sauerstoff aufzunehmen, vollkommen verloren hat. Dies schliesst aber durchaus nicht aus, dass bei einer solchen Vergiftung, welche den rapiden Tod des Thieres nicht verursacht, wie dies bei unseren Ex-

1) Archiv für Anatomie und Physiologie. 1865. S. 659.

2) Medic. chem. Untersuch. S. 151 u. 251. Zeitschrift für physiolog. Chemie. II. Bd. Heft 2 u. 3.

Digitized by Google

perimenten geschah, bei welchen die Symptome der allgemeinen Vergiftung erst nach 4—5 Minuten eintraten, sich nicht in bedeutender Menge Schwefelmethämoglobin bilden und demnach in den Organen Sauerstoffmangel bedingen könnte.

Ich muss das Auftreten des Sauerstoffmangels auch in unseren Fällen, bei welchen der Grad der Vergiftung nur ein geringer war, annehmen und das Eintreten der heftigen Darmbewegungen zum Theil diesem Umstande zuschreiben; insbesondere deshalb, weil bei Einführung von Sauerstoff in den Darmtractus die Intensität der Bewegung bedeutend vermindert wurde. Aus dem Umstande jedoch, dass die Bewegungen auf Einwirkung des Sauerstoffs nicht gänzlich aufhörten, muss ich folgern, dass der H_2S selbst ein Reiz der motorischen Nerven und vielleicht auch der glatten Muskelzellen des Darms ist.

Vom pharmakologischen Standpunkt aus erscheinen die folgenden Experimente nicht uninteressant, durch welche ich ursprünglich beweisen wollte, dass der H_2S auf den motorischen Nervenapparat des Darms eine periphere Wirkung ausübt.

In die Gedärme kleiner Kaninchen leitete ich eine möglichst kleine Quantität H_2S; nachdem dies geschehen und die heftigen Darmbewegungen eingetreten waren, unterband ich oben und unten eine längere Partie des Darmtractus, in welche ich dann mittelst einer Pravaz'schen Spritze in lauem Wasser suspendirtes Bismuthum subnitricum spritzte. Wohin nun das Wismuthsalz gelangte, dort hörten sogleich die Darmbewegungen auf, während an den Stellen, wohin dasselbe wegen der Unterbindung nicht gelangen und daher auch der Schwefelwasserstoff nicht gebunden werden konnte, die Bewegungen ungestört mit der gewohnten Intensität fortdauerten.

Es ist nicht ohne Interesse, dass sich mittelmässig starke Darmbewegungen immer zeigten, wenn ich in einen von H_2S freien Darm eine Portion Bismuthum subnitricum, das in lauem Wasser suspendirt war, einspritzte.

VIII. Die Resultate meiner Experimente, die ich mit H_2S und Bismuthum subnitricum ausführte, sind auch im Stande, einige dunkle Punkte der Arzneimittellehre zu beleuchten. Sie zeigen nämlich, auf welche Art der Schwefel abführend wirkt und wodurch das Bismuthum subnitricum in manchen Fällen eine so eclatante antidiarrhoische Wirkung entfaltet.

Beginnen wir mit dem Schwefel. Die Schwefelblumen, sowie auch die Schwefelmilch gebraucht man schon seit langer Zeit als

Digitized by Google

Abführmittel. Der Darmkoth ist nach Schwefelgebrauch breiig und man kann in demselben noch einen grossen Theil des unveränderten Schwefels wiederfinden. Aus diesem Umstande folgernd halten manche Autoren den Schwefel blos für ein mechanisches Purgativmittel, andere jedoch schreiben den in dem Dünndarm entstandenen Schwefelalkalien diese Wirkung zu, sowie auch die mässige Kolik, die gewöhnlich aufzutreten pflegt. Die letztere Ansicht wird noch dadurch bekräftigt, dass dieselbe Wirkung nach Kalium- oder Natriumsulfid ebenfalls auftritt (Husemann, Balogh, Nothnagel-Rossbach, Harnack). Die angeführten Autoren erwähnen jedoch alle, dass sich nach Schwefel im Darmtractus eine bedeutende Menge von H_2S entwickelt. Der Geruch des Flatus, des Darmkothes und der ausgeathmeten Luft sprechen in demselben Sinne, wodurch wir uns auch den Kopfschmerz, die Unruhe und die Muskelerschlaffung erklären können, die nach grösseren Dosen von Schwefel aufzutreten pflegen. Die Autoren schreiben dem sich so bildenden H_2S keine purgative Wirkung zu, obwohl die Wirkung des Schwefels auf der Bildung dieses Gases beruht.

Diese meine Behauptung begründe ich theils mit den Resultaten der eben beschriebenen Experimente, theils jedoch mit Folgendem:

Wenn man das Sulfur praecipitatum oder Sulfur sublimatum lotum mit Hülfe von Gummi arab. in lauem Wasser gut vertheilt und dann von dieser Flüssigkeit einem Kaninchen direct in den Darm spritzt, so entstehen auch nach sehr grossen Dosen keine Darmbewegungen. Wenn man von einer schwächeren, mit lauem Wasser bereiteten (3—4 proc.) Solution von Kalium- oder Natriumsulfid 2—3 ccm direct in den Darm spritzt, so kann man die Darmbewegungen wohl entstehen sehen, dieselben sind jedoch nur verschwindend schwach im Vergleich mit jenen, die der H_2S hervorzurufen im Stande ist. Wir müssen ferner voraussetzen, dass Kalium- und Natriumsulfid sich in dem Darm nur in sehr minimaler Menge bilden, theils deshalb, weil wir den grössten Theil des Schwefels unverändert im Darmkoth finden, theils jedoch deshalb, weil vor dem Schwefel nur kleine Dosen verschrieben werden, da auch schon solche die purgative Wirkung hervorrufen können. Da das so gebildete Schwefelalkali im Wasser sich gut löst, wird es schnell am Orte seiner Entstehung absorbirt, jenes Quantum jedoch, das nicht absorbirt wird, wird unter der Wirkung der Kohlensäure des Darms zu kohlensaurem Alkali und H_2S umgesetzt. Wenn ich nun auch durchaus nicht leugnen will, dass Schwefelalkali, in gehörigen Dosen gereicht, Darmbewegungen und so auch Diarrhoe hervorrufen kann, so kann

Digitized by Google

ich dennoch aus den angeführten Gründen und ferner deshalb, weil sich Schwefelalkali im Darmtractus verhältnissmässig nur wenig bildet und auch das Wenige schnell absorbirt oder zersetzt wird, dem Schwefelalkali bei der Dosirung des Schwefels keinen besonderen Einfluss auf die Darmbewegungen zuschreiben. Ich glaube daher mit Recht annehmen zu dürfen, dass man die abführende Wirkung des Schwefels dem Schwefelwasserstoff zuschreiben muss.

Gehen wir jetzt auf das Bismuthum subnitricum über. Dass dieses Wismuthsalz in zahlreichen Fällen von Diarrhoe zu den gebräuchlichsten Mitteln gehört, muss ich nicht erst erwähnen; bei einfachen Diarrhöen, die von einer stärkeren Fäulniss des Darminhalts herrühren, geben wir das genannte Präparat oft mit ebenso gutem Erfolg, als bei chronischen Darmkatarrhen (besonders in der Kinderpraxis) oder bei Diarrhöen, die von Geschwüren des Darms herrühren (Abdominaltyphus, Dysenterie, Tuberculosis intestinalis); in Frankreich ist dasselbe sogar bei cholerischen Diarrhöen populär geworden (1849 und 1859). Wie jedoch dieses Mittel in all diesen Fällen antidiarrhoisch wirkt, ist noch ebensowenig erklärt, als die manchmal wirklich so wohlthätige Wirkung desselben in vielen Fällen von Cardialgie. Dass von dem Bismuthum subnitricum im Magen nur ein sehr minimales Quantum absorbirt wird, wissen wir ebenso gewiss, als dass von den Gedärmen durchaus nichts absorbirt wird und das Wismuthsalz entweder unverändert oder als Wismuthsulfat mit dem Darmkoth wieder ausgeschieden wird. Das Bismuthum subnitricum ist ebenso wie das Wismuthsulfat local unwirksam; es ist wahr, dass manche Autorem dem ersteren eine geringe zusammenziehende Wirkung zuschreiben; die meisten Autoren fanden jedoch auch diese Wirkung nicht; es kann daher auch diese Wirkung des Bismuthum subnitricum nur eine so geringe sein, dass dieselbe als diarrhoestillend nicht in Betracht kommen kann. Von den Erklärungen der antidiarrhoischen Wirkung des erwähnten Wismuthpräparats wurde die von Traube stammende besonders populär. Dieselbe kann sich jedoch blos auf die mit Geschwüren verbundenen Darmleiden beziehen. Nach dieser Ansicht soll das Bismuthum subnitricum sich gerade so wie das Wismuthsulfid, da keines von beiden in Wasser löslich ist, nur an die Geschwüre der Gedärme ankleben und so quasi eine Schutzschichte bilden, welche eine Reizung der erkrankten Stellen durch den Darminhalt verhindert und so auch keine stärkeren peristaltischen Bewegungen zu Stande kommen lässt. Wir können aus dem Gesagten ersehen, dass

Digitized by Google

die Traube'sche Erklärung der Wirkung dieses Wismuthsalzes bei einfacher katarrhalischer Diarrhoe nicht angewendet werden kann; ebensowenig kann man Traube's Erklärung aber auch bei jenen Diarrhöen ganz acceptiren, die von Darmgeschwüren herrühren, da in den meisten Fällen sehr wenig Bismuthsalz dazu nöthig ist, um die Diarrhoe aufzuheben, oder besser gesagt, zu mildern; bei Kindern z. B., wenn dieselben an folliculärer Enteritis leiden, verschreiben wir $^1/_2$—1 g auf 24 Stunden, wobei in vielen Fällen die Diarrhoe nach Verlauf von 3—4 Tagen aufhört, obwohl auch 2—3 g Magist. Bismuthi (welches ein sehr schwerer Körper ist) im Vergleich zu der Oberfläche des Darmtractus eines Säuglings eine sehr verschwindend kleine Quantität sind; wenn wir nun noch hinzufügen, dass sich ausser dem Bismuthsalz in dem Darm auch noch Schleim, Galle und die aufgenommenen, noch nicht absorbirten Nahrungsstoffe befinden, mit welchen sich das Wismuthsalz mischen und sich so zertheilen muss, so wird es schwer verständlich, wie die von Traube gemachte Erklärung zur Geltung kommen konnte.

Mehr zu erwägen wäre die von Prof. K. Balogh im „Commentar der ungarischen Pharmacopoea" aufgestellte Behauptung, dass bei der Bildung von Wismuthsulfat in den Gedärmen Salpetersäure frei wird, welche Säure in manchen Fällen von Diarrhoe mit Erfolg angewendet werden kann; von dieser Säure wissen wir auch noch ausserdem, dass dieselbe bei Geschwüren, z. B. bei Geschwüren im Munde, örtlich gebraucht, sehr zweckmässig wirkt. So könnte die nach Zersetzung des Bismuthum subnitricum sich bildende Salpetersäure theils durch ihre zusammenziehende, theils durch ihre günstige Wirkung auf Geschwüre antidiarrhoisch wirken; bei katarrhalischen Durchfällen käme die ersterwähnte, bei von Darmgeschwüren herrührenden hingegen die zweiterwähnte Eigenschaft der HNO_3 zur Geltung.

Hat nun auch die Hypothese Prof. Balogh's viel Wahrscheinliches für sich, so muss ich dennoch bemerken, dass alle Säuren die Peristaltik mehr oder weniger heben, dass ferner die Quantität der sich bildenden HNO_3 nur eine sehr geringe sein kann, welche in den Gedärmen ausserdem noch so sehr verdünnt wird, dass dieselbe weder in der einen noch in der anderen Richtung viel leisten dürfte.

So bleibt denn nichts Anderes übrig, als unsere Aufmerksamkeit jener Eigenschaft des Bismuthum subnitricum zuzuwenden, durch welche es den heftige Darmbewegungen hervorrufenden Schwefelwasserstoff bindet. Die Wirkung des erwähnten Gases wird so paralysirt, und nachdem der sich abnorm reichlich

Digitized by Google

entwickelnde H_2S, wie schon auseinandergesetzt wurde, Ursache der Diarrhoe sein kann, findet auch die antidiarrhoische Wirkung des Bismuthum subnitricum in diesen seinen eben erwähnten Eigenschaften ihre Erklärung.[1]) Dass hierbei auch die Wirkung der freiwerdenden HNO_3 als adstringirendes und Geschwüre heilendes Mittel zur Geltung gelangt, insofern es die Verdünnung desselben gestattet, ziehe ich durchaus nicht in Zweifel.

IX. Ich fasse nun am Schlusse meiner Auseinandersetzung die Resultate meiner Experimente vom pathologischen Standpunkte aus in folgenden Sätzen zusammen. Dieselben beziehen sich nur auf die CO_2-, CH_4- und H_2S-Gase, da meine den O betreffenden Versuche mehr von physiologischem Interesse sind.

Die Gegenwart der CO_2, des CH_4 und des H_2S im Darmtractus ist eine Folge der Fäulniss und Gährung des Darminhalts. Fäulniss und Gährung gehen im Darmtractus immer vor sich; in gesteigertem Maasse bei manchen mit Diarrhoe verbundenen Darmkrankheiten. In letzteren Fällen müssen sich auch die erwähnten Gase in gesteigerter Quantität entwickeln.

Diarrhoe entsteht nach der allgemein acceptirten Lehre der Pathologie, wenn die peristaltische Bewegung des Dünn- und Dickdarms eine so heftige ist, dass dem Dünn- und Dickdarm zum Absorbiren der absorbirbaren Bestandtheile des flüssigen Darminhalts keine Zeit übrig bleibt, oder aber, wenn die Absorptionsfähigkeit des Dünn- und Dickdarms infolge anatomischer Veränderungen abgenommen hat, oder aber unter Umständen gänzlich aufgehoben ist.

CO_2, CH_4 und H_2S sind im Stande, heftige Dünn- und Dickdarmbewegungen, dieses Hauptmoment beim Entstehen der Diarrhoe, hervorzurufen. Da nun bei gesteigertem Gährungs- und Fäulnissprocess heftige Diarrhoe mit gesteigerter Entwicklung der erwähnten Gase zusammenfällt, so liegt der Schluss nahe, dass in solchen Fällen alle drei Gasarten zur Entwicklung der Diarrhoe das Ihrige beitragen.

Der beschränkende Ausdruck „beitragen" findet darin seine Begründung, dass neben den in Rede stehenden Gasen auch noch andere Fäulniss- und Gährungsproducte in dem Darm sich anhäufen, welche nach meinen Untersuchungen auch als gewaltige Darmreize zu betrachten sind. Von diesen letzteren jedoch werde ich in einem anderen Artikel berichten.

1) Vergl. H. Meyer und Steinfeld, Unters. über die toxischen u. therap. Wirkungen des Wismuths. Dieses Archiv. Bd. XX. S. 40. 1885.

Digitized by Google

XI.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

68. Ueber Quillajasäure. Ein Beitrag zur Kenntniss der Saponingruppe.[1])

Von

Prof. **R. Kobert.**

Es giebt kaum eine pharmakologische Gruppe, über welche unsere Kenntnisse sowohl in chemischer als in physiologischer Beziehung so ungenügend sind, als über die des Saponins. Aus diesem Grunde habe ich mich seit 1884 dem Studium dieser Gruppe zugewandt und beabsichtige darüber eine Reihe von Artikeln theils selbst, theils mit meinen Schülern zu veröffentlichen, zu denen die betreffenden Untersuchungen von den Herren Atlas, Tufanow, Neumann, Pochorukow u. s. w. ausgeführt wurde, resp. noch in Arbeit begriffen sind. Ich hoffe, dabei zeigen zu können, dass diese Gruppe eine der interessantesten ist, welche im ganzen System vorkommen.

A. Botanisches über Quillaja.[2])

1782 beschrieb Juan Ignazio Molina[3]) einen in Chili vorkommenden Baum mit einer höchst unangenehm kratzend schmeckenden, im Wasser Schäumen erregenden Rinde, dem er den Namen Quillaja Saponaria gab. Man rechnet diese Pflanze gewöhnlich zu den Rosaceen[4]) und stellt sie neben Lindleya; ihr Blüthenbau zeigt

1) Ein kurzer Bericht über diese Arbeit findet sich im Tageblatt der Strassburger Naturforscherversammlung in dem Protocoll über die Sitzung der pharmakol. Section vom 19. Sept. 1885: S. 230.

2) Das Wort wird auch Quillaya geschrieben.

3) Saggio sulla storia naturale de Chile. Bologna 1782 und 2. Aufl. 1810. Die von J. D. Brandeis herausgegebene deutsche Ausgabe trägt den Titel: „Versuch einer Naturgeschichte von Chili", und erschien 1786 in Leipzig. Die uns interessirende Stelle findet sich auf Seite 162 des Originals und auf Seite 150 der Uebersetzung. Beide Werke waren mir nicht zugängig.

4) Luerssen (Handbuch der systemat. Botanik. II. Bd. S. 831) stellt als Unterfamilien der Rosaceen auf: Spireae, Quillajeae und Potentilleae.

Digitized by Google

jedoch nach A. Braun[1]) von dem der Rosaceen erhebliche Abweichungen. Die Rinde des Quillajabaums kam sehr bald nach ihrem Bekanntwerden als „Waschholz" oder „Panamarinde" in den Handel. Ein Tangentialschnitt[2]) durch dieselbe zeigt ein zierliches Gitterwerk rhombischer Maschen. Das innere Feld jeder Masche wird vom Querschnitt eines Markstrahles gebildet und ist eingerahmt von einer Reihe krystallführender Parenchymzellen. Diese Krystalle[3]), welche prismatische Gestalt haben und so reichlich vorhanden sind, dass die käuflichen Stücke der Rinde geradezu wie mit glitzernden Krystallen besäet aussehen, haben jedoch mit der wirksamen Substanz der Rinde nichts zu thun, sondern bestehen nach F. A. Flückiger aus Calciumoxalat.[4]) Verbrennt man die Rinde bei mässiger Hitze, so findet sich nach Wiesner fast die gesammte Menge der Krystalle in der Asche wieder. Zwischen den die Krystallzellen umrahmenden Markstrahlen verlaufen mannigfaltig verbogene, mit stark verdickten, getüpfelten Wänden versehene Bastfasern, begleitet von zartwandigen Weichbastfasern, unter denen Vogl[5]) und Schlesinger[6]) Siebröhren nachgewiesen haben. Zwischen den Weichbastfasern finden sich in den älteren Rindenschichten kurze mit rothem Safte gefüllte Zellen.[7]) Die wirksame Substanz, das sogenannte Saponin, kommt nach Vogl in formlosen Klumpen in allen parenchymatischen Zellen der trockenen Rinde vor; nach Schlesinger sind es die Zellwände der älteren äusseren Partien der Rinde, welche das Glykosid enthalten. Nach neueren Untersuchungen von Rosoll[8]) lässt es sich im Inhalte aller Parenchymzellen der Mittelrinde nachweisen, wenn man concentrirte Schwefelsäure zusetzt, worin sich das Saponin anfangs mit gelber, später mit lebhaft rother und schliesslich blauviolett werdender Farbe löse.

---

1) Sitzungsbericht des botanischen Vereins der Provinz Brandenburg. 1877. Nr. 2.

2) Ein solcher findet sich abgebildet bei Joseph Moeller, Anatomie der Baumrinden. Berlin 1882. S. 368.

3) G. Gulliver, List of plants, which contain Raphides, Sphaeraphides, long crystal-Prisms and short prismatic Crystalls. Monthly microscop. Journal. Vol. XVIII. 1878. p. 143.

4) Vierteljahrschrift für prakt. Pharm. XI. Bd. 1862. S. 270 und XII. Bd. 1863. S. 569.

5) Commentar zur österr. Pharmakopöe. S. 238.

6) Wiesner, Mikrosk. Untersuchungen. 1872. S. 94.

7) A. Braun und Magnus, Rinde von Quillaja Saponaria. Bot. Zeitung. 1878. S. 605; vgl. auch Wigger's Jahresbericht der Pharmacie. 1863. S. 64.

8) Monatshefte für Chemie. 1884. S. 104.

Digitized by Google

B. Chemisches.

Da alles jetzt im Handel befindliche Saponin aus Quillajarinde dargestellt wird, so hielt ich es für das Richtigste, bei meinen Untersuchungen des Saponins ebenfalls von dieser Drogue auszugehen, namentlich da dieselbe in vorzüglicher Qualität von Gehe sehr billig zu beziehen ist.

Um aber zu verstehen, was man im Handel zu verschiedenen Zeiten unter Saponin verstanden hat, und wie man es dargestellt und gereinigt hat, sind folgende historische Bemerkungen nothwendig.

Das Saponin wurde von J. C. C. Schrader[1]) 1808 in der Radix Saponariae rubrae entdeckt. Die Darstellungsmethode bestand darin, dass die zerkleinerte Wurzel, resp. deren Extractum aquosum mit Spiritus ausgekocht wurde. Aus dem Filtrat schied sich beim Erkalten das Saponin ab. Diese Darstellungsmethode, welche im Nachstehenden noch oft erwähnt werden muss, wollen wir kurz als die Darstellung nach Schrader bezeichnen. Sie wurde für das Quillajasaponin angewandt von Le Beuf, Christophsohn, Collier, Loque Marius[2]) und Stütz, auf welche Arbeiten ich noch zurückkomme. Die erste Analyse des Saponins der Saponaria rubra machte in den 50er Jahren Overbeck[3]). Er reinigte sein Saponin durch Extraction mit Aether und Entfärben der wässrigen Lösung mit Thierkohle. Die Verbrennung ergab:

C = 46,5 — 47,2 Proc. und
H = 7,0 — 7,8 Proc.,

woraus sich die Formel $C_{42}H_{38}O_{30}$ ableiten lässt.

Mittlerweile war aber auch in anderen Pflanzen Saponin entdeckt worden, so 1832 in der egyptischen Seifenwurzel von Bussy[4]) und 1828 in der Quillajarinde von Henry und Boutron-Charlard[5]), und es tauchte die Vermuthung auf, dass auch die kratzenden Stoffe der Senegawurzel und der Kornradensamen, die man in unreiner Form schon längst kannte, damit identisch sein könnten. So erklärte Bolley[6]) das Saponin der egyptischen Seifenwurzel 1854 für identisch mit Senegin und

1) Neues allgemeines Journal der Chemie. Herausgeg. von F. A. Gehlen. VIII. Bd. S. 548. Dieses Journal war in Dorpat nicht zu beschaffen.
2) Vgl. mein Referat darüber in Schmidt's Jahrbüchern. 203. Bd. S. 13.
3) Archiv der Pharmacie. II. Ser. 77. Bd. S. 134.
4) Annales de Chimie et de Physique. Vol. LI. 1832. p. 390.
5) Journ. de Pharmacie et de Chimie. Vol. XIV. 1828. p. 247.
6) Liebig's Annalen der Chemie. 90. Bd. 1854. S. 211.

Digitized by Google

Christophsohn[1]) auch das der Saponaria officinalis, das der Kornraden und das der Quillajarinde. Zur Darstellung des Saponins für den Handel hatte schon 1850 Le Beuf[2]) die Quillajarinde empfohlen, und diese hat die Benutzung der anderen Droguen allmählich fast ganz verdrängt[3]), so dass gegenwärtig nach F. v. Thümen[4]) das Seifenkraut nur noch in Hessen, Franken, der Pfalz, Thüringen und Baden zum Zweck industrieller Benutzung gebaut wird und die Verwendung der egyptischen Seifenwurzel auf den Orient sich beschränkt hat. Hinsichtlich der Darstellungsmethoden des Saponins blieb man im Grossen und Ganzen bei der Schrader'schen Methode und nur zur Reinigung kam ein neues Verfahren auf, welches hier Erwähnung bedarf; es ist die von Rochleder[5]) und seinen Schülern Schwarz und v. Payr angewandte Barytfällung, welche darin besteht, dass man eine concentrirte wässrige Lösung des Saponins mit heiss gesättigtem Barytwasser im Ueberschuss versetzt, wobei das Saponin als Barytsaponin ausfällt. Dieser Niederschlag löst sich bei Zusatz von Saponin oder von Wasser, nicht dagegen bei Zusatz von concentrirter Barytlösung und kann somit damit ausgewaschen werden. Ich werde dieses Verfahren, welches ich als Rochleder's Barytfällungsmethode bezeichnen will, im Nachstehenden noch ausführlich besprechen. Es wurde auch von Christophsohn angewandt.

In der Folgezeit kam dann nun noch ein neues Verfahren auf, welches zur Reindarstellung des Saponins von grosser Wichtigkeit zu sein schien. Es ist die von Ed. Stütz[6]) ausgeführte Umwandlung des Saponins in die Acetylverbindung und Regeneration aus derselben.

Bei meinen eigenen Versuchen hatte ich zunächst die genannten drei Methoden von Schrader, Rochleder und Stütz auf ihre

---

1) Vgl. Untersuchungen über das Saponin der Wurzel von Gypsophila Struthium, der Wurzel von Saponaria officinalis, der Quillajarinde und den reifen Samen von Agrostemma Githago. Inaug.-Dissert. Dorpat 1874.

2) Compt. rend. Vol. XXXI. p. 652.

3) Im Handelsbericht von Gehe & Comp. wird zuerst 1873 mitgetheilt, dass die Quillajarinde an Verbreitung in enormem Zunehmen begriffen sei.

4) Das Seifenkraut und seine Verwendung. Wiener landwirthsch. Zeitung 1885. Nr. 53.

5) Wien. Akad. Berichte. 45. Bd. S. 7. Die übrigen Arbeiten dieses Forschers, welche sich auf Saponin beziehen, finden sich ebenda. 11. Bd. S. 335 und 56. Bd. S. 97; Chem. Centralbl. 1862. S. 117 und 1867. S. 925; Journal f. prakt. Chemie. 60. Bd. S. 291 und 102. Bd. S. 98.

6) Liebig's Annalen der Chemie. 218. Bd. 1883. S. 231.

Digitized by Google

Brauchbarkeit vom Standpunkte des Pharmakologen aus zu prüfen. Ich kochte zu diesem Behufe theils das Pulver der Quillajarinde, theils das zähflüssige oder das trockene, wässrige Extract derselben theils mit verdünntem, theils mit absolutem Alkohol aus und verglich nach längerem Stehen in der Kälte immer Niederschlag und Lösung und fand dabei, dass in beiden ein intensives Gift enthalten war. Die Menge des in Alkohol löslichen Theils war jedoch, selbst wenn ich das ursprüngliche Alkoholvolumen bis auf etwa ein Zehntel concentrirte und dann wieder stark abkühlte, so gross, dass dies mit den bisherigen Anschauungen über die Löslichkeit des Saponins im Alkohol nicht in Einklang gebracht werden konnte. Ich kam dadurch auf die Vermuthung, dass es eine in kaltem starken Alkohol schwer lösliche Modification — das bekannte Saponin — und eine darin leicht lösliche Modification — ein neues Sapenin — von vielleicht etwas anderer Zusammensetzung geben möchte. In dieser Ansicht wurde ich dadurch bestärkt, dass die von den verschiedenen Darstellern bisher aufgestellten chemischen Formeln ausserordentlich verschieden sind, wie ein Blick auf folgende Tabelle zeigt:

Saponin der *Saponaria rubra*	*Overbeck:*	C = 46,5 —47,2;	H = 7,0—7,8;	$C_{42}H_{38}O_{20}$.
	Bolley:	C = 48,52—49,54;	H = 6,4—6,8;	$C_{36}H_{28}O_{24}$.
	Schiaparelli[1]*:*	C = 52,65;	H = 7,36;	$C_{32}H_{54}O_{18}$.
	Christophsohn:	C = 53,83—54,52;	H = 8,0—8,3;	$C_{64}H_{116}O_{44}$.
Saponin der *levantischen Seifenwurzel*	*Bussy:*	C = 51,0;	H = 7,4.	
	Rochleder u. *Schwarz:*	C = 52,52—53,20;	H = 7,2—7,6;	$C_{24}H_{20}O_{14}$.
	Rochleder u. *Payr:*	C = 52,77—53,14;	H = 7,4—7,5;	$C_{128}H_{106}O_{72}$.
	Rochleder:			$C_{64}H_{54}O_{36}$.
	Christophsohn:	C = 53,61—54,28;	H = 8,2—8,3;	$C_{64}H_{116}O_{44}$.
Saponin der *Quillajarinde*	*Collier*[2]*:*			$(C_9H_{22}O_7)_{10}CaO$.
	Christophsohn:	C = 54,43—54,64;	H = 8,2—8,3;	$C_{32}H_{56}O_{22}$.
	Stütz:	C = 54,6 —54,9;	H = 7,3—7,5;	$C_{12}H_{20}O_{10}$.

Noch viel verschiedener sind die Resultate der Spaltungsanalysen, so dass beispielsweise die Zusammensetzung des Sapogenins nach den verschiedenen Analysen von Rochleder und Schwarz im Kohlenstoffgehalt um 4 Proc. differirt; von den Analysen Bolley's weichen diese Werthe dann noch um weitere 4 Proc. ab.

Aus allem Obigen schien mir hervorzugehen, dass das Saponin der verschiedenen Autoren überhaupt nicht ein einheitlicher Körper, sondern ein Gemisch aus mindestens zwei, nach der Schrader'schen Methode schlecht trennbaren Substanzen ist, von denen keine als Verunreinigung angesehen werden kann, sondern die vielleicht Glieder einer Reihe

1) Annali di Chim appl. all Farm. ed Med. Vol. 77. 1884. p. 65.

2) Pharmaceutische Zeitung. Jahrg. 24. 1879. Nr. 94.

Digitized by Google

sind. Dazu stimmt, dass schon vor geraumer Zeit Flückiger[1]) erklärt hat, die Saponine seien keineswegs identisch, sondern Glieder einer Reihe von der allgemeinen Formel $C_nH_{2n-10}O_{18}$.

Es galt jetzt von den hypothetischen zwei Saponinen der Quillajarinde das eine möglichst von dem anderen befreit darzustellen.

Gegen das Barytverfahren war ich schon von vornherein etwas argwöhnisch, weil Dragendorff, gestützt auf die pharmakologische Untersuchung der in seinem Laboratorium dargestellten Saponine, welche R. Boehm mehrfach vorgenommen hatte, zu der Ansicht gelangt war, dass die Saponine desto unwirksamer werden, je mehr man sie nach der Barytmethode reinigt. Ich reinigte mir demgemäss ein Saponin, welches ich mir aus Quillajarinde nach dem Schrader'schen Verfahren dargestellt hatte und von dessen enormer Giftigkeit ich mich durch zahlreiche Versuche an Katzen überzeugt hatte, nach der Barytmethode recht oft, indem ich, um Verluste zu vermeiden, die mit Barythydrat versetzte Saponinlösung stets auf dem Wasserbade erst concentrirte, ehe ich sie aufs Filter brachte. Dabei erhielt ich schliesslich ein schneeweisses Saponin, welches vor dem Gebrauch mit Schwefelsäure von den schon von Stütz[2]) ganz richtig angegebenen, stets anhaftenden Barytresten befreit wurde, denn CO_2 genügte nie zur Abscheidung des Baryts, selbst wenn ich kochend filtrirte. Dieses schneeweisse Saponin erwies sich beim pharmakologischen Versuch so gut wie ganz unwirksam. Ich wiederholte daher den Versuch mit grösster Vorsicht und bekam dasselbe Resultat. Jetzt variirte ich die einzelnen Manipulationen und fand dabei bald heraus, dass die Wirksamkeit des Saponins um so mehr verloren geht, je öfter und je stärker ich dasselbe mit Barythydrat auf dem Wasserbad eindunstete. Wurde das Eindunsten bis zur Trockne fortgesetzt, so genügte oft schon eine zweimalige Wiederholung dieser Manipulation, um die Wirksamkeit ganz aufzuheben. Wurde nicht auf dem Wasserbad concentrirt, sondern nur mit heissem, gesättigtem Barytwasser mehrmals gefällt, so nahm trotzdem die Giftigkeit schon wahrnehmbar ab. Der dabei entstehende unwirksame Körper, resp. dessen wässrige Lösung unterschied sich chemisch in Reactionen in keiner Weise von dem ursprünglichen Saponin, so dass ich denselben vom wirksam gebliebenen Reste nicht abtrennen konnte. Um ganz sicher zu gehen, dass das Unwirksamwerden des Saponins nicht etwa an meinem

1) Archiv der Pharmacie. III. Reihe. 10. Bd. 1877. S. 532.
2) Liebig's Annalen der Chemie. 218. Bd. S. 245.

Digitized by Google

Ungeschick lag, verschaffte ich mir Originalpräparate von nach der Barytmethode gereinigtem Saponin, welche von Dragendorff und Christophsohn und von Guareschi und Schiaparelli[1]) dargestellt waren. Die Christophsohn'schen Präparate fand ich im pharmakologischen Institut zu Dorpat vor, und eins von Schiaparelli sandte mir Prof. Guareschi auf meine mündliche Bitte hin freundlichst ein. Eine dritte Sorte von Barytsaponin fand ich im pharmakologischen Institut zu Strassburg vor; dasselbe war von Prof. Schmiedeberg aus käuflichem Quillajasaponin mittelst Barytfällung dargestellt worden. Die Untersuchung aller dieser Proben auf ihre Wirksamkeit ergab, dass keine derselben so giftig war als gewöhnliches Schrader'sches Saponin vor der Barytbehandlung. Am giftigsten war noch das Schiaparelli'sche Präparat. Ich fühle mich demnach zu der Behauptung berechtigt, dass die Rochleder'sche Methode der Reinigung des Saponins durch Barytfällung pharmakologisch werthlos ist, denn sie hebt die Wirksamkeit des Saponins mehr oder weniger auf.

Es blieb mir daher für meinen Plan der Reindarstellung des einen der beiden hypothetischen Saponine nur noch die umständliche Methode der Umwandlung in die Acetylverbindung und Regeneration aus derselben übrig. Prof. Geuther war so liebenswürdig, mir zur Untersuchung dieses regenerirten Saponins das Stütz'sche Originalpräparat zur Verfügung zu stellen, wofür ich demselben zu ausserordentlichem Danke verpflichtet bin. Ich war auf die Untersuchung dieses Präparats um so begieriger, als Stütz selbst von ihm die sehr frappirende Angabe macht, dasselbe errege weder in der Nase Niesen, noch im Munde Kratzen. Da dies mehr oder weniger auch von den stark mit Baryt behandelten Präparaten gilt, so war ich mir schon von vornherein darüber ziemlich klar, dass das regenerirte Saponin wohl kaum stark giftig wirken könne. Der Versuch bestätigte diese Vermuthung, indem 0,1 g regenerirtes Saponin bei einem Thiere gänzlich unwirksam blieb, welches 10 Tage später durch 0,001 g meines Saponins tödtlich vergiftet wurde. Leider war die Menge des mir von Prof. Geuther übermittelten regenerirten Saponins nur zu einem Versuche hinreichend. Ich habe daher mir nach den Stütz'schen Angaben eine weitere, leider sehr kleine Portion regenerirten Saponins selbst dargestellt, fand sie aber wie die erste gänzlich wirkungslos.

---

1) Dieses Saponin ist nicht aus der Quillajarinde, sondern aus der Saponaria officinalis dargestellt.

Digitized by Google

Ich schliesse aus dem Vorstehenden, dass die Methode der Regenerirung des Saponins aus der Acetylverbindung ebenso sicher wie eine mehrmalige Fällung und Eindunstung mit Barythydrat die giftigen Eigenschaften des Saponins des Handels völlig vernichtet; oder anders ausgedrückt: Das wirklich rein dargestellte und zuerst von Stütz analysirte Saponin ist eine geschmacklose, nicht Niesen erregende, völlig ungiftige Substanz, und die Giftwirkungen, welche man bei Anwendung unreiner Präparate wahrnimmt, beruhen auf Beimischung anderer Substanzen. Diese Vermuthung hat zuerst Dragendorff ausgesprochen und Stütz bestätigt, wenigstens was den Geschmack und die Niesen erregende Wirkung anlangt. Die absolute Unwirksamkeit selbst bei Einspritzung ins Blut ist dann durch mich im Obigen definitiv dargethan worden.

Es galt jetzt natürlich, die giftigen Verunreinigungen des Saponins darzustellen und zu analysiren. Dazu schlug ich nach vielen vergeblichen Bemühungen folgenden Weg ein.

Darstellung der Quillajasäure.

Die klein zerschnittene Quillajarinde (500 g) wird mit destillirtem Wasser (1 Liter) etwa 12mal auf freiem Feuer im Kessel ausgekocht und die Colaturen in demselben Kessel auf etwa ein Zehntel des ursprünglichen Volumens eingekocht. Diese so concentrirte Lösung wird 8 Tage lang in die Kälte gestellt, wobei sich ein brauner Niederschlag aus der anfangs trüben, absolut unfiltrirbaren Lösung absetzt, und nun gelingt die Filtration leicht. Die hellbraune, sauer reagirende Lösung wird jetzt mit neutralem Bleiacetat im Ueberschuss versetzt, wobei ein reichlicher Niederschlag entsteht, welcher alle Farbstoffe mit einschliesst. Wir wollen diesen Niederschlag als Niederschlag Q bezeichnen. Er wird sehr sorgfältig mit bleiacetathaltigem Wasser erst durch Decantiren, dann durch Auswaschen auf dem Filter gereinigt, bis das Filtrat bei probeweisem Zusatz von ammoniakalischer Bleiessiglösung keinen Niederschlag mehr giebt. Alsdann wird der Niederschlag noch mit Alkohol ausgewaschen, wodurch er die Neigung, zu Klumpen zusammenzubacken, ganz verliert und zu einem feinen Pulver wird. Sobald dies erreicht ist, wird er vom grössten Theile des vorhandenen Bleies mit verdünnter Schwefelsäure und nach dem Filtriren davon, was meist erst nach Zusatz von etwas Alkohol oder Centrifugiren möglich ist, vom Rest des Bleies mit Schwefelwasserstoff befreit. Auch zur Entfernung des Schwefelbleies ist wieder Zusatz von Alkohol nöthig. Das Filtrat

Digitized by Google

vom Schwefelblei hat eine gelbe Farbe. Man lässt es auf dem Wasserbade fast zur Trockne eindunsten und nimmt es alsdann mit heissem absoluten Alkohol auf, wobei reichliche gefärbte Massen ungelöst bleiben. Das Filtrat wird mit der vierfachen Menge Chloroform noch vor dem Erkalten versetzt und gut geschüttelt, wobei sich von Neuem gefärbte Massen abscheiden. Das Filtrat hiervon ist wasserklar. Man versetzt es so lange mit einem Ueberschuss von Aether, als noch ein Niederschlag entsteht. Dieser Niederschlag ist flockig. Er lässt sich über Schwefelsäure im Vacuum ohne Mühe trocknen und zu einem feinen weissen Pulver zerreiben. Ich nenne diese Substanz, welche deutlich saure Eigenschaften hat, Quillajasäure.

Kehren wir jetzt zu dem Filtrat des Niederschlags Q zurück. Dasselbe ist wasserklar. Es wird mit sehr viel Bleiessig versetzt, wobei zunächst eine Trübung und nach längerem Stehen und Umrühren ein weisser Niederschlag entsteht. Derselbe sei einstweilen als Niederschlag S bezeichnet, schliesst eine zweite neue Substanz ein, die wie die Quillajasäure eminent giftig ist. Ich will sie Sapotoxin nennen und in einer späteren Publication beschreiben lassen, während wir uns jetzt hier lediglich mit der Quillajasäure beschäftigen wollen. Nur so viel sei bemerkt, dass das Filtrat vom Niederschlag S keine giftigen Substanzen mehr einschliesst; dagegen kann daraus mit ammoniakalischem Bleiessig noch das Kohlehydrat der Quillajarinde in ganz reinem Zustande ausgefällt werden. Dasselbe scheint mit dem von Arthur Meyer[1]) in den Silenaceen aufgefundenen Kohlehydrat, dem Lactosin, identisch zu sein.

Da die Quillajasäure in Alkohol löslich ist, so war zu erwarten, dass sie bei der Darstellung des Saponins nach der Schraderschen Methode in der alkoholischen Lösung bleibt. Ich liess mir daher von Gehe die sogenannten Saponinrückstände schicken, d. h. die zum Syrup eingedunsteten alkoholischen Lösungen, aus welchen durch Abkühlen kein Saponin mehr abgeschieden hatte werden können. Aus der wässrigen Lösung dieser Rückstände liess sich durch neutrales Bleiacetat quillajasaures Blei in sehr grossen Mengen fällen.

Eigenschaften der Quillajasäure.

Die Quillajasäure ist eine schwache stickstofffreie Säure; auf Lackmus reagirt sie deutlich sauer. Ihr Barytsalz wird durch Kohlensäure selbst bei sehr langem Durchleiten nicht zersetzt, wohl aber von Schwefelsäure.

1) Ber. der deutsch. chem. Gesellsch. XVII. Bd. 1884. S. 685.

Digitized by Google

Die Quillajasäure und ihre Alkalisalze sind in Wasser, kohlensauren Alkalien und Aetzalkalien leicht löslich. Beim Eindunsten der wässrigen Lösung erhält man zunächst einen zähen Syrup, der allmählich zu glasartigen Lamellen in der Schale eintrocknet. Trocknet man diese Lamellen dann noch weiter, so treten in ihnen zahlreiche Sprünge auf. Die wässrigen Lösungen sind im concentrirten Zustand schwer filtrirbar, da sowohl die Säure als ihre Salze colloid sind. Kocht man jedoch die freie Säure in einer Lösung von gleichen Theilen Alkohol und Chloroform 3—6 Tage lang am Rückflusskühler, wobei man durch zugesetzte Glasstückchen das sonst sehr störende Stossen vermeidet, so nehmen die colloiden Eigenschaften ab und beim langsamen Eindunsten der Lösung resultirt eine glasige Masse, in welcher man bisweilen deutlich Krystallnadeln wahrnimmt. Ich habe diese Nadeln nicht immer bekommen; da, wo ich sie aber bekam, waren sie sehr schön ausgebildet und schon mit der Lupe wahrnehmbar. Man könnte einwenden, dass es sich hier um Zersetzungsproducte gehandelt habe; die Prüfung am Thierexperiment ergab jedoch, dass die Wirkung noch ganz unverändert war, während die Zersetzungsproducte wirkungslos sind. Leider habe ich nie so viel Krystalle erhalten, dass ich sie hätte vom Syrup trennen und zur Analyse verwenden können. Ich will daher auch nicht mit aller Entschiedenheit behaupten, dass ich die Quillajasäure in Krystallen dargestellt habe, aber sehr wahrscheinlich ist diese Annahme doch, und ich möchte weiteren Experimentatoren auf diesem Gebiet entschieden das lange fortgesetzte Kochen der Säure in Chloroform-Alkohollösung empfehlen. Eine Zersetzung, wie sie beispielsweise das Cyclamin dabei sofort erfahren würde, muss ich in Abrede stellen, oder es entsteht dabei ein neues, krystallinisches, sehr giftiges Spaltungsproduct.

Während sich zum Wasser die Quillajasäure und ihre Alkalisalze gleich verhalten, ist in Alkohol nur die freie Säure löslich. Zu der alkoholischen Lösung kann man selbst die fünffache Menge Chloroform zusetzen, ohne dass eine Fällung eintritt. Durch dieses Verhalten unterscheidet sich die Quillajasäure scharf vom Sapotoxin- und käuflichen Saponin, welche in kaltem absolutem Alkohol ziemlich unlöslich sind.

In Methylalkohol ist die Quillajasäure leicht löslich, in Aether ist sie unlöslich, in reinem Chloroform nur beim Erwärmen spurweise löslich.

Physikalisch haben die Quillajasäure und ihre Alkalisalze alle die Eigenschaften, welche man gewöhnlich dem Saponin zuschreibt, d. h. sie schäumen in wässriger Lösung sehr stark und halten un-

Digitized by Google

lösliche Pulver so energisch in Suspension, dass alle Filtrationen grosse Schwierigkeiten machen. Schwefelblei z. B. setzt sich in einer Lösung, welche Quillajasäure enthält, selbst nach monatelangem Stehen oft nicht ab. Man könnte daher die Quillajasäure vortrefflich gebrauchen, um Emulsionen herzustellen, wofern nicht ihre Giftigkeit diese Anwendung verbieten würde. In Frankreich kommt diese Verwendung auf Le Beuf's Empfehlung hin übrigens doch vor und ist deshalb dort die Quillajarinde officinell.

Mit Kupfersulfat, Eisenchlorid, Quecksilberchlorid, Ferrocyankalium, Ferridcyankalium und mit Gerbsäure giebt die Quillajasäure keinen Niederschlag, ebensowenig mit Phosphorwolframsäure, Phosphormolybdänsäure oder Quecksilberjodidjodkalium.

Die wässrigen Lösungen der Säure und ihrer Alkalisalze disponiren in hohem Grade zu Pilzbildungen, wobei sie eine theilweise Zersetzung erleiden. Zum Nachweis der Quillajasäure empfiehlt sich Bleiacetat, welches damit selbst in schwach saurer Lösung einen weisslichen Niederschlag bildet, während Sapotoxin davon nicht gefällt wird. Weiter giebt auch concentrirte heisse Barythydratlösung zu einer nicht zu dünnen Lösung von Quillajasäure gesetzt einen Niederschlag, der sich jedoch im Ueberschuss der Säure oder beim Verdünnen mit Wasser leicht wieder löst.

Man sieht, dass in letzterer Beziehung die Quillajasäure sich ebenso verhält wie das Saponin. Diese Aehnlichkeit spricht sich weiter auch darin aus, dass der quillajasaure Baryt in wässriger Lösung durch Kohlensäure nur höchst unvollkommen zersetzt wird, leicht dagegen durch Schwefelsäure. Aehnlich verhält sich das quillajasaure Blei.

Mit concentrirter Schwefelsäure färbt sich die Quillajasäure schön dunkelroth. Auf Fehling'sche Lösung wirkt Quillajasäure bei kurzdauerndem Kochen nicht ein. Hat man die Säure jedoch vorher mit verdünnten Mineralsäuren einige Zeit gekocht und stellt nun die Fehling'sche Probe an, so tritt eine deutliche Reduction und Abscheidung von Kupferoxydul ein. Daraus ergiebt sich, dass bei der Behandlung mit verdünnten Mineralsäuren in der Hitze ein reducirender Körper aufgetreten ist. Derselbe dreht rechts und bildet beim Erhitzen mit Phenylhydrazin und essigsaurem Natron auf dem Wasserbad nach einiger Zeit Krystalle. Es dürfte sich daher wohl um eine rechtsdrehende Glykose handeln. Die Vergährung derselben mit Hefe gelang übrigens nicht. Neben dem Zucker entsteht beim Erhitzen der Quillajasäure mit Mineralsäuren ein in Wasser gallertig sich abscheidender weisslicher Körper, welcher dem

Digitized by Google

unter gleichen Bedingungen aus Saponin entstehenden Spaltungskörper, dem Sapogenin, sehr ähnlich ist, wofern er nicht gar damit identisch ist. Beide Körper sind in Alkohol und Aether löslich, in Wasser aber unlöslich. Wasserhaltiger Alkohol löst besser als absoluter.

Aus Obigem geht hervor, dass die Quillajasäure eine glykosidische Säure ist und in dieser Beziehung mit der Ergotinsäure[1]) verglichen werden kann.

Ich versuchte nun die Spaltung der Quillajasäure in Zucker und Quillajasapogenin durch Pepsin, Pankreasextract, Ptyalin und durch Diastase herbeizuführen; kam jedoch zu dem Resultate, dass keins dieser Fermente die Quillajasäure zu spalten im Stande ist. Dass ich die Brauchbarkeit meiner Fermentpräparate durch gleichzeitig angestellte Controlversuche prüfte, ist selbstverständlich. Die Quillajasäure gehört danach entschieden zu den schwer spaltbaren Glykosiden.

Quantitative Zusammensetzung der Quillajasäure.

Selbstverständlich musste es von Interesse sein, die quantitative Zusammensetzung der Quillajasäure zu ermitteln. Da dieselbe nur aus C, H und O besteht, so schien die Analyse derselben ohne Schwierigkeit zu sein. Wenn die Resultate trotzdem zu wünschen übrig lassen, so liegt dies theils an meiner geringen chemischen Erfahrung, theils an dem colloiden Charakter der Säure. Schwierig war auch das Trocknen derselben. Alle im Nachstehenden angeführten Analysen beziehen sich auf Präparate, welche im Vacuum über Schwefelsäure bei 100° mit Hülfe des Hans Meyer'schen Trockenapparats[2]) bis zur Gewichtsconstanz getrocknet worden waren. Alle Präparate waren durch Fällen der Chloroform-Alkohollösung der Säure mit Aether dargestellt und dann unter dem Recipienten der Luftpumpe getrocknet worden, bis sie ein staubförmiges Pulver bildeten, resp. sich durch leichtes Drücken in ein solches verwandeln liessen. Ob in diesem Zustande bei längerem Verweilen unter der Luftpumpe noch eine weitere Gewichtsabnahme stattgefunden hätte, habe ich nicht festgestellt. Infolge dessen stimmen auch die unten angeführten Procentzahlen des Wasserverlustes beim Trocknen nicht ganz überein. Immerhin zeigen sie, dass das staubtrockene Pulver doch im heissen Vacuum bei etwa 10stündigem Trocknen noch beträchtliche Mengen von Wasser (Krystallwasser?) abgab.

1) Vgl. darüber dieses Archiv. XVIII. Bd. 1884. S. 316.
2) Zeitschrift f. physiol. Chemie. III. Bd. 1879. S. 425.

Digitized by Google

Alle Verbrennungen fanden im Schiff im offenen Rohre mit Kupferoxyd statt. Die Verbrennung erfolgte stets sehr langsam, so dass ein Wasserverlust durch zu schnelle Wasserentwicklung nicht möglich war. Zu Anfang der Verbrennung wurde ein langsamer Strom von Luft, und sobald sich Kohle bildete, von Sauerstoff durch das Rohr geleitet. Zuletzt wurden durch einen neuen Luftstrom die letzten Reste der Verbrennungsgase aus dem stark glühenden Kupferoxyd ausgetrieben. Die angegebenen, zu den einzelnen Analysen verwandten Gewichtsmengen von Quillajasäure sind durch Abzug des hypothetischen Krystallwassers und der nach der Verbrennung restirenden Asche gefunden, beziehen sich also auf wasser- und aschefreie Substanz. Die Aschenmengen waren stets gering und bestanden grösstentheils aus Kalk. — Es würde natürlich wenig Werth gehabt haben, zu allen Analysen ein und dasselbe Präparat zu verwenden. Ich habe daher Präparate von fünf verschiedenen Darstellungen genommen, welche sich durch eine besonders schöne weisse Farbe und grosse Giftigkeit auszeichneten. Was die bei der Darstellung möglichen Fehlerquellen anlangt, so scheint mir nur ein solcher Fehler bemerkenswerth. Wäscht man nämlich den neutralen Bleiniederschlag nicht durch sehr vielfaches Decantiren aus oder verwendet man eine Bleiacetatlösung, welche etwas Bleiessig enthält, so geht in die Fällung und schliesslich auch in die Chloroform-Alkohollösung eine nicht unbeträchtliche Menge von Sapotoxin mit über und macht das Resultat der Analyse, was den Kohlenstoff anlangt, zu niedrig, denn das Sapotoxin ist, wie ich hier im Voraus bemerken will und durch eine spätere Publication beweisen werde, um mehrere Procent Kohlenstoff ärmer als die Quillajasäure. Bei meinen Präparaten wurde nun immer erst auf einen etwaigen Gehalt an Sapotoxin geprüft, ehe ich sie zur Analyse verwendete, so dass die Beimischungen von Sapotoxin sicher nur sehr unbedeutend gewesen sein können.

Eine Reinigung meiner Präparate durch Schütteln der Lösungen mit Thierkohle habe ich niemals nöthig gehabt, denn der einzige färbende Körper, welcher in den neutralen Bleiniederschlag mit eingeht, ist der Quillajarindenfarbstoff, eine hellbraune organische Säure, welche jedoch in einem Gemisch von 1 Alkohol + 4 Chloroform nicht löslich ist und daher beim Auflösen der Quillajasäure in diesem Gemisch ungelöst zurückbleibt. Beim Trocknen im Vacuum bei 100° C. blieben meine Präparate weiss oder nahmen höchstens einen ganz leichten gelben Farbenton an, während beim Trocknen im gewöhnlichen Trockenschrank bei 100° sehr oft braune Verfärbungen vorkamen.

Digitized by Google

Die Analysen im Einzelnen ergaben folgende Resultate:

Präparat Nr. I.

Analyse 1. 0,2834 trockene, aschefrei gerechnete Substanz, welche durch Trocknen 0,0285 Aq. verlofen hatte, ergab bei der Verbrennung 0,0032 Asche, sowie

0,5705 CO_2 = 0,15559 C und
0,1813 H_2O = 0,02014 H.

Analyse 2. 0,2184 trockene, aschefrei gerechnete Substanz, welche durch Trocknen 0,0200 Aq. verloren hatte, ergab bei der Verbrennung 0,0055 Asche, sowie

0,4423 CO_2 = 0,12063 C und
0,1400 H_2O = 0,01555 H.

Analyse 3. 0,2818 trockene, aschefrei gerechnete Substanz, welche durch Trocknen 0,0228 Aq. verloren hatte, ergab bei der Verbrennung 0,0081 Asche, sowie

0,5684 CO_2 = 0,15502 C und
0,1825 H_2O = 0,02028 H.

Präparat Nr. II.

Analyse 4. 0,2194 trockene, aschefrei gerechnete Substanz, welche durch Trocknen 0,0201 Aq. verloren hatte, ergab bei der Verbrennung 0,0012 Asche, sowie

0,4386 CO_2 = 0,11962 C und
0,1447 H_2O = 0,01608 H.

Analyse 5. 0,4366 trockene, aschefrei gerechnete Substanz, welche durch Trocknen 0,0395 Aq. verloren hatte, ergab bei der Verbrennung 0,0014 Asche, sowie

0,8745 CO_2 = 0,2385 C und
0,2790 H_2O = 0,0310 H.

Präparat Nr. III.

Analyse 6. 0,2169 trockene, aschefrei gerechnete Substanz, welche durch Trocknen 0,0164 Aq. verloren hatte, ergab bei der Verbrennung 0,0013 Asche, sowie

0,4251 CO_2 = 0,11594 C und
0,1357 H_2O = 0,01508 H.

Analyse 7. 0,0820 trockene, aschefrei gerechnete Substanz, welche durch Trocknen 0,0082 Aq. verloren hatte, ergab bei der Verbrennung 0,0016 Asche, sowie

0,1610 CO_2 = 0,04391 C und
0,0538 H_2O = 0,00598 H.

Digitized by Google

Präparat Nr. IV.

Analyse 8. 0,2684 trockene, aschefrei gerechnete Substanz, welche durch Trocknen 0,0195 Aq. verloren hatte, ergab bei der Verbrennung 0,0030 Asche, sowie

0,5309 CO_2 = 0,14479 C und
0,1631 H_2O = 0,01812 H.

Analyse 9. 0,2452 trockene, aschefrei gerechnete Substanz, welche durch Trocknen 0,0233 Aq. verloren hatte, ergab bei der Verbrennung 0,0025 Asche, sowie

0,4814 CO_2 = 0,13129 C und
0,1556 H_2O = 0,01729 H.

Präparat Nr. V.

Analyse 10. 0,2744 trockene, aschefrei gerechnete Substanz, welche durch Trocknen 0,0215 Aq. verloren hatte, ergab bei der Verbrennung 0,0074 Asche, sowie

0,5450 CO_2 = 0,14864 C und
0,1761 H_2O = 0,01957 H.

Analyse 11. 0,2774 trockene, aschefrei gerechnete Substanz, welche durch Trocknen 0,0158 Aq. verloren hatte, ergab bei der Verbrennung 0,0007 Asche, sowie

0,5497 CO_2 = 0,14992 C und
0,1675 H_2O = 0,01861 H.

Eine Uebersicht der procentischen Verhältnisse giebt nachstehende Tabelle. Ich bemerke zum Verständniss derselben, dass keine Analyse unterdrückt ist, sondern es sind alle angeführt, welche ich überhaupt gemacht habe.

Tabellarische Uebersicht der Resultate in Proc.

Nummer der Analyse	Bezeichnung des Präparates	Wasserverlust beim Trocknen	C	H	Asche
1	I	10,1	55,01	7,11	1,1
2	I	9,2	55,23	7,12	2,5
3	I	8,1	55,01	7,20	2,9
4	II	9,2	54,52	7,33	0,5
5	II	9,0	54,63	7,10	0,3
6	III	7,6	53,45	6,95	0,6
7	III	10,0	53,55	7,29	1,9
8	IV	7,3	53,91	6,75	1,1
9	IV	9,5	53,46	7,05	1,0
10	V	7,8	54,17	7,13	2,6
11	V	5,7	54,43	6,71	0,2
Im Durchschnitt		8,5	54,31	7,07	1,3

Digitized by Google

	Gefunden	Berechnet für $C_{19}H_{30}O_{10}$
C	54,31	54,54
H	7,07	7,18
O	38,62	38,28
	100,00	100,00

Da die Zahlen der Präparate Nr. II und Nr. V sich sehr ähnlich sind, so wird daraus wahrscheinlich, dass diese Darstellungen wohl die richtigsten waren. Uebrigens ergiebt der Durchschnitt sämmtlicher Analysen Zahlen, welche mit denen von Präparat Nr. II und Nr. V recht gut übereinstimmen. Diese Zahlen passen am besten zu der Formel $C_{19}H_{30}O_{10}$. Dies ist aber die Formel, welche Stütz für sein ganz unwirksames Saponin aufgestellt hat. Der Durchschnitt der 11 Analysen, welche Christophsohn mit Saponinen, welche nach der Barytmethode gereinigt waren, angestellt hat, ergiebt für Kohlenstoff 54,22, also eine zu derselben Formel passende Zahl, während seine Wasserstoffwerthe wegen ungenügenden Trocknens (nicht im heissen Vacuum) um 1 Proc. zu hoch ausgefallen sind.

Demnach dürfen wir wohl annehmen, dass die Formel des nach der Barytmethode oder durch Regenerirung aus der Acetylverbindung dargestellten Saponins mit der Formel der Quillajasäure identisch ist.

Nun ist aber das Stütz'sche ganz reine Saponin, wie erwähnt, ganz unwirksam und das Barytsaponin ebenfalls um so unwirksamer, je intensiver es mit Baryt behandelt worden ist. Die Quillajasäure dagegen ist intensiv giftig. Beide Körper können daher nicht identisch sein. Dagegen war natürlich die Frage wohl berechtigt, ob sich nicht die Quillajasäure durch Barytbehandlung nach der Rochleder'schen Methode ohne Aenderung ihrer Formel in Saponin überführen lasse.

Die zu diesem Behufe angestellten Experimente ergaben einstimmig, dass die Quillajasäure in der That durch Erwärmen mit Barytlösung auf dem Wasserbad oder noch besser durch Kochen damit und nachfolgendes Eindunsten ihre giftigen Eigenschaften mehr oder weniger verliert, so dass die 100fache Dose von dem, was vorher tödtlich wirkte, absolut ohne Vergiftungserscheinungen bei Injection ins Blut vertragen wurde. Dies liess sich für alle fünf oben erwähnten Präparate constatiren.

Wir sind daher wohl berechtigt, das Saponin als die unwirksame Modification der Quillajasäure anzu-

Digitized by Google

LIBRARY OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA

sehen. Ich bemerke dabei allerdings ausdrücklich, dass ich eine Elementaranalyse der von mir ungiftig gemachten Quillajasäure nicht angestellt habe.

Es giebt nun noch eine andere quantitative Untersuchungsmethode, nach welcher man die eventuelle Identität der Formel des Saponins und der Quillajasäure eigentlich wohl müsste untersuchen können; das ist der Vergleich der Spaltungsproducte beider. Nun ist die Untersuchung der Zuckerabspaltung aus dem Saponin bisher aber leider bei keinem Autor so ausgefallen, dass seine Zahlen mit denen anderer Untersucher zusammenpassten, woraus man wohl folgern kann, dass die Acten über diese Zersetzung noch nicht geschlossen sind. Von den beiden letzten Untersuchern des Saponins der Quillajarinde hat nur Christophsohn Spaltungsanalysen vorgenommen. Er erhielt

35,8 — 36,2 Proc. Sapogenin und
63,6 — 63,7 = Glykose.

Der letzte Untersucher des Saponins der Saponaria rubra, Schiaparelli, erhielt

54,13 Proc. Sapogenin, von ihm Saponetin genannt, und
49,58 = Glykose.

Prof. Geuther, den ich brieflich über seine Meinung bezüglich der Spaltungsformel des Stütz'schen Saponins befragte, theilte mir mit, er vermuthe, dass der Zerfall nach der Formel $C_{19}H_{30}O_{10} + H_2O = C_6H_{12}O_6 + C_{13}H_{20}O_5$ vor sich gehe, wonach zu erwarten wäre

61,39 Proc. Sapogenin und
45,45 = Glykose.

Man sieht, wie ungeheuer weit die Zahlen der genannten drei Autoren von einander abweichen. Meine eigenen Spaltungsversuche sind zwar zahlreich; ich unterlasse es jedoch, die grössere Zahl derselben mitzutheilen, weil sie entschieden zu niedere Zahlen ergaben. Durch vieles Probiren kam ich schliesslich dahin, die Spaltung in verkorkten Arzneifläschchen, welche fest zugebunden waren, durch 6stündiges Kochen mit verdünnter Salzsäure (1—2proc.) im Wasserbade vorzunehmen. Ich betrachtete den Versuch als beendigt, wenn ein neues Erhitzen mit neuer Säure während 1stündiger Dauer keine Veränderung mehr ergab. Die Lösungen der Quillajasäure waren beim Einfüllen immer farblos und wurden durch das Kochen allmählich hell gelbbraun; das als sehr voluminöser Niederschlag abgeschiedene Sapogenin war stets in der Flasche ganz weiss, verlor jedoch diese Farbe beim Trocknen bei 110° ausnahmslos und wurde braun.

Digitized by Google

Ich bemerke hier im Voraus, dass die Spaltung des Sapotoxins, ganz in gleicher Weise vorgenommen, zwar anscheinend dieselben Spaltungsproducte lieferte, aber in ganz anderen Mengen als die Quillajasäure, so dass auch aus diesem Grunde eine bedeutend verschiedene procentische Zusammensetzung von Quillajasäure und Sapotoxin angenommen werden muss.

Das von mir dargestellte Sapogenin hatte die Eigenschaften, welche auch Christophsohn von dem seinigen angiebt. Es war unlöslich in Wasser, gut löslich in Alkohol, namentlich in verdünntem, ferner in Aether, Holzgeist, kohlensauren Alkalien, Ammoniak und Natronlauge. Aus den Alkalilösungen wird es durch Mineralsäuren wieder ausgefällt. Mit concentrirter Schwefelsäure färbt es sich prachtvoll violett.

Nach Rochleder lässt sich das Saponin durch Kochen einer wässrigen Lösung mit verdünnter Salzsäure nicht vollkommen spalten; bei meinen Versuchen liess sich jedoch niemals hinterher durch Kochen des abgespaltenen Sapogenins oder des Filtrats mit concentrirterer Salzsäure oder verdünnter Schwefelsäure noch Zucker abspalten, so dass ich glaube in der That vollständig gespalten zu haben. Rochleder schlägt vor, die Spaltung in alkoholischer Lösung vorzunehmen. Ich habe auch dieses versucht, erhielt aber, was den Zucker anlangt, dabei so ungenügende Resultate, dass ich von dieser Methode für immer abging. Allerdings erhält man das Sapogenin beim Spalten in alkoholischer Lösung bisweilen krystallinisch, während es bei meinen Spaltungen in wässriger Lösung amorph ausfiel und so blieb, ich mochte es lösen, worin ich wollte.

Der erhaltene Zucker war rechtsdrehend, aber nicht gährungsfähig. Sein Rotationsvermögen war grösser als das des Traubenzuckers, während sein Reductionsvermögen für alkalische Kupferoxydlösung von der des Traubenzuckers nicht sehr verschieden zu sein scheint. Von einer Identificirung desselben mit Dextrose kann gar keine Rede sein. Derselbe wurde aus der salzsauren wässrigen Lösung nach Abfiltriren des abgeschiedenen Sapogenins und sorgfältigem Auswaschen gewonnen, indem ich die Salzsäure mit frischgefälltem Silberoxyd wegschaffte und das Filtrat nach Wegschaffen des eventuell vorhandenen Silbers bei mässiger Temperatur eindunstete und dann bei 100—110° trocknete. Die dabei mit eingeschlossenen Aschensalze wurden später bestimmt und abgezogen.

Analyse 1. 0,5036 trockene, aschefrei gerechnete Quillajasäure, welche beim Trocknen 0,0531 Aq. verloren hatte, lieferte beim Spalten mit 100 ccm 1 proc. Salzsäure innerhalb 6 Stunden 0,1666 Sapogenin

Digitized by Google

und 0,2829 Glykose. Die Lösung der letzteren nach Fehling titrirt ergab eine Reduction, wie sie 0,2990 Dextrose ergeben haben würden. Bei der polariskopischen Bestimmung im Wild'schen Apparate ergab sich eine Ablenkung nach rechts, wie sie durch 0,3486 Dextrose hervorgebracht sein würde.

Analyse 2. 0,3845 trockene, aschefrei gerechnete Substanz, welche beim Trocknen 0,0404 Aq. verloren hatte, lieferte beim Spalten mit 2 proc. Salzsäure innerhalb 6 Stunden 0,1280 Sapogenin und 0,2214 Glykose. Die Lösung der letzteren, mit Fehling'scher Kupferlösung titrirt, ergab eine Reduction, wie sie 0,2224 Dextrose ergeben haben würden. Bei der polariskopischen Bestimmung im Wild'schen Apparate ergab sich eine Ablenkung nach rechts, wie sie durch 0,2680 Dextrose hervorgebracht sein würden.

Analyse 3. 0,7450 trockene, aschefrei gerechnete Quillajasäure, welche bei dem Trocknen 0,0895 Aq. verloren hatte, lieferte bei der Spaltung mit 1 proc. Salzsäure 0,4263 Zucker und 0,2472 Sapogenin.

Analyse 4. 0,5622 trockene, aschefrei gerechnete Quillajasäure, welche bei dem Trocknen 0,0566 Aq. verloren hatte, lieferte bei der Spaltung mit 3 proc. Salzsäure 0,3109 Zucker und 0,1888 Sapogenin.

Analyse 5. 0,4073 trockene, aschefrei gerechnete Quillajasäure, welche beim Trocknen 0,0408 Aq. verloren hatte, gab beim Spalten mit 2 proc. Salzsäure 0,1360 Sapogenin und 0,2347 Glykose, welche bei polariskopischer Untersuchung im Wild'schen Apparate eine Ablenkung nach rechts ergab, wie sie von 0,2978 Dextrose hervorgebracht worden wäre.

Uebersicht der Resultate der Spaltungsanalysen in Proc.

Nr. des Versuchs	Wasserverlust beim Trocknen	Sapogenin	Zucker gewogen	Titration auf Traubenzucker	Besondere Bemerkungen
1	10,5	33,08	56,17	59,37	polarisk. 69,22 Proc. Traubenzucker
2	10,5	33,29	57,58	57,84	polarisk. 69,70 Proc. Traubenzucker
3	12,0	33,18	57,22	—	
4	10,1	33,58	55,30	—	
5	10,0	33,39	57,62	—	polarisk. 73,11 Proc. Traubenzucker
Im Durchschnitt		33,30	56,78		

So unvollkommen diese Analysen auch sein mögen, jedenfalls zeigen sie, dass das Sapogenin etwa ein Drittel der ursprünglich verwandten Quillajasäure ausmacht, dass die Menge des Zuckers jedoch nicht die übrigen zwei Drittel deckt, sondern dass dabei etwa 10 Proc. Spaltungskörper fehlen. Wie dies zu erklären ist, weiss ich nicht zu sagen. Ich kann jedoch dabei schon im Voraus bemerken, dass auch bei der Spaltung des Sapotoxins bisher von mir noch niemals 100 Proc. Spaltungskörper gefunden werden konnten. Natürlich kann ich nicht daran denken, eine Spal-

Digitized by Google

tungsformel der Quillajasäure aufzustellen. Nur soviel scheint mir wahrscheinlich, dass die für das Saponin aufgestellten darauf nicht angewandt werden können. Weiter betone ich nochmals, dass der abgespaltene Zucker kein Traubenzucker ist, was Christophsohn als selbstverständliche Voraussetzung angenommen zu haben scheint.

Es schien mir nun noch von Interesse, die Acidität der Quillajasäure mit den anderen Säuren zu vergleichen. Dass ich dabei möglichst Sorgfalt darauf verwandte, die letzten Reste anhängender Essigsäure (von der Bleifällung her) wegzuschaffen, ist selbstverständlich. Ich verfuhr, nachdem ich die zu untersuchende Säureportion möglichst gereinigt hatte, so, dass ich die Acidität der wässrigen Quillajasäurelösung durch successiven Zusatz dünner Natronlauge von bekanntem Titer bis zur Neutralität [1]) bestimmte und dann berechnete, wie viel H_2SO_4 dieser Acidität entspricht. Ich fand dabei nach zwei ziemlich übereinstimmenden Analysen, dass ein Gramm wasserfreie Quillajasäure dieselbe Acidität hat wie 0,0283 H_2SO_4. Das Aciditätsverhältniss der Quillajasäure zur Schwefelsäure ist also derartig, dass die Schwefelsäure 35,33mal stärker ist.

Ob der bei der energischen Barytbehandlung entstehende ungiftige Körper dieselbe Acidität hat wie die Quillajasäure, habe ich nicht untersucht. Die Pharmakologie kennt seit Buchheim eine Reihe von Beispielen, dass glykosidische Säureanhydride sehr giftig sind, während ihre Hydrate, welche durch Erhitzen mit Barythydrat leicht darstellbar sind, ungiftig sind. So entsteht z. B. nach der von Poleck und Samelson [2]) aufgestellten Formel

$$C_{34}H_{56}O_{16} + 2Ba(OH)_2 = 2\,C_{17}H_{28}O_9 + 2H_2O$$

aus dem stark drastisch wirkenden Glykoside Jalapin sein Hydrat, die unwirksame Jalapinsäure. Es wäre nun denkbar gewesen, dass ein ähnlicher Process auch bei der Quillajasäure vor sich geht, und es lag nun für den Pharmakologen der Wunsch nahe, die unwirksame Modification der Quillajasäure durch wasserentziehende Mittel und scharfes Trocknen von dem Hydratwasser zu befreien und dadurch wieder giftig zu machen. Es ist mir dies jedoch trotz vielfacher Versuche niemals gelungen. Der Vorgang scheint also nicht so leicht rückgängig gemacht werden zu können.

C. Physiologisches.

Eine auf Quillajasäure direct bezügliche Literatur giebt es natürlich nicht. Ich muss jedoch hier kurz die Arbeiten erwähnen, welche

1) Als Indicator diente Lackmus.

2) Tageblatt der Magdeburger Naturforschervers. 1884. S. 81.

Digitized by Google

es mit sogenanntem Saponin zu thun haben, weil mehrere der dem quillajasauren Natron zukommenden Wirkungen darin besprochen werden.

Ueber die Wirksamkeit der Präparate der Saponaria officinalis wurde im vorigen Jahrhundert viel geredet. Am präcisesten finde ich die damaligen Ansichten über diese Drogue zusammengefasst bei Rud. Aug. Vogel[1]), wo es heisst: Saponaria rubra (herba et folia) pulcre abstergit, coagula bilis et sanguinis resolvit, icterum et fluorem album sanat. Etiam in lue venerea efficax (Zapata); licet tanto hoste debilior videatur (Haller). Externe decoctum ad scabiem valet. Und S. 226 desselben Werkes heisst es von der Wurzel, die uns hier hauptsächlich interessirt: tanti aestimarunt radicem contra cachexiam et luem veneream Gundelsheimerus atque Stahlius, ut vix sufficientem copiam pharmacopoei comparare potuerint (Neumann).

Die ersten Versuche mit einem nach der Schrader'schen Methode dargestellten Saponine aus der Monesia polystachia stellten 1841 Derosne, Henry und Payen[2]) an. Sie fanden, dass ihr Saponinpräparat auf Continuitätstrennungen der Haut oder der Schleimhäute lebhaften Schmerz und nach einigen Stunden Absonderung eines plastischen Exsudates verursacht; die Ulceration bedeckte sich dabei allmählich mit einem grauen Häutchen, welches beim Monesia-Saponin dicker und consistenter war als beim Saponaria-Saponin.

1842 stellten Malapert und Bonneau[3]) Untersuchungen über die Wirkungen des Kornradensaponins an, bei welchen als für Saponin charakteristisch Erbrechen, centrale Lähmung und Entzündung des Magens und Dickdarms (bei stomachaler Application) angeführt werden. Ich gehe auf die Literatur des Kornradensaponins absichtlich hier nicht näher ein, da sie in einem späteren Artikel im Zusammenhang besprochen werden wird.

1867 verglichen Pelikan[4]) und Natanson[5]) die Wirkungen des

1) Historia materiae medicae. Lugd. Batav. et Lipsiae 1758. p. 85.

2) Examination chimique et médicale du Monesia 1841; Schmidt's Jahrbücher. 30. Bd. S. 287; Husemann's Pflanzenstoffe. II. Aufl. S. 535.

3) Mémoire sur l'empoisonnement par la nielle des blés due à la saponine. Annales d'hygiène publique et de médecine légale. T. XLVII. 1842; Bulletin de la Société de médecine de Poitiers. 1843. Nr. 7; Journ. de pharmacie et de chimie. 3. sér. T. X. 1846. p. 339.

4) Bulletin der Kaiserl. Academie zu St. Petersburg. XII. 1867. S. 253; Berl. klin. Wochenschr. 1867. Nr. 36. S. 375; Gaz. méd. de Paris. T. XXII. 1867. No. 45.

5) Russ. Archiv der gerichtl. Medicin u. öffentl. Gesundheitspflege. III. 3. Heft; vgl. Jahresbericht der Pharmakognosie, Pharmacie u. Toxikologie. 1867. S. 538.

Digitized by Google

Saponins aus Quillaja, Agrostemma und Senega und fanden, dass das aus der Kornrade am stärksten und das aus der Senega am schwächsten wirke, eine Ansicht, welche von Boehm [1]) später bestritten wurde, der das Quillaja-Saponin giftiger fand als das Kornraden-Saponin und dieses wieder giftiger als das aus der Seifenwurzel und das aus der Gypsophila Struthium. Das Senega-Saponin fand er sogar ganz unwirksam. Als besonders auffallend bezeichnet Pelikan bei der Wirkung des Saponins eine starke locale Anästhesie; gleichzeitig wurden die von der Injection direct betroffenen Muskeln hochgradig alterirt. Die locale Anästhesirung durch Saponin wurde dann später von H. Köhler [2]), Eulenburg [3]), Przybyszewski [4]) und von Keppler [5]) genauer untersucht und die Frage von Letzterem, der beinahe an einer Selbstinjection von 100 mg gestorben wäre, definitiv dahin entschieden, dass die käuflichen Saponinpräparate hochgradigste Entzündung an der Injectionsstelle hervorrufen und zur Anästhesirung absolut nicht verwendet werden dürfen und auch nicht verwendet werden können.

Die schon von Pelikan betonte muskellähmende Wirkung wurde von Buchheim und Eisenmenger [6]), Przybyszewski, Köhler, Harnack [7]), Willy Neumann [8]) und M. J. Lhomme [9]) genauer untersucht und von Allen bestätigt. Köhler hatte behauptet, dass die Muskeln dabei in ihrer Structur nicht verändert würden, selbst wenn dieselben direct mit dem Gifte in Contact gebracht werden; Przybyszewski zeigte dagegen, dass bei mikroskopischer Untersuchung die Muskelsubstanz in der Umgebung der Injectionsstelle hochgradig verändert wird; die Querstreifung war

---

1) Siehe bei Christophsohn, Inaug.-Dissert. Dorpat 1874 (schon S. 236 citirt). S. 39 und 50.

2) Die locale Anästhesirung durch Saponin. Experimental-pharmakologische Studie. Halle 1873. 106 Stn. Mit 2 Curventafeln.

3) Die hypodermatische Injection der Arzneimittel. Berlin 1875. S. 261.

4) Einige Versuche über die äusserliche Wirkung des Sapogenins. Inaug.-Dissert. Greifswald 1875 und dieses Arch. V. 1876. S. 137.

5) Berliner klin. Wochenschr. 1878. S. 475, 493 und 511.

6) Ueber den Einfluss einiger Gifte auf die Zuckungscurve des Froschmuskels. Eckhard's Beiträge zur Anatomie u. Physiologie. V, 3. 1869, und Eisenmenger, Inaug.-Dissert. Giessen 1869.

7) Dieses Archiv. II. Bd. 1874. S. 298.

8) Ueber toxikologische Verschiedenheiten functionell verschiedener Muskelgruppen. Ein Beitrag zur Lehre von den Muskelgiften. Inaug.-Diss. Bern 1883. S. 36.

9) Étude experimentale sur l'action physiologique de la saponine. Thèse pour le doctorat en médecine. 1883.

Digitized by Google

oft gar nicht mehr zu erkennen; die Muskelfibrillen hatten ihren regelmässigen Bau verloren, waren brüchig geworden und zeigten viele unregelmässig geformte Ausbuchtungen und eine Structurlosigkeit, wie sie nur bei ausgesprochener Entzündung des Muskels vorkommt. B. F. Lautenbach[1]) constatirte dann weiter, dass der Lähmung der Musculatur ein Stadium der erhöhten ideomusculären Erregbarkeit vorhergeht und dass die sensiblen Nerven erst erregt und dann gelähmt werden. Die directe Erregung der sensiblen Nerven bei Injection des Saponins in die Gefässe eines Warmblüters mache reflectorische Blutdrucksteigerung, welche Thatsache man zur Auffindung sensibler Nerven z. B. im Gehirn verwenden könne.

Eine zerstörende Wirkung des Saponins auf rothe Blutkörperchen haben mehrere Forscher wahrgenommen, so Przybyszewski, Lautenbach und Andere.

Die Wirkung des Saponins aufs Herz wurde namentlich von Köhler, Boehm, Loque Marius[2]), Lhomme und J. Mays[3]) untersucht und dabei gefunden, dass das Herz von dem Gifte gelähmt wird. Der Herzstillstand erfolgt nach Köhler[4]) stets in Systole, nach Marius stets in Diastole. Nach letzterem Autor wird das Herz nur bei directer Application des Giftes auf dasselbe primär gelähmt, während bei subcutaner Injection eine complete Lähmung des Gehirns und Rückenmarkes vorhergeht. Diese centrale Lähmung kommt nicht nur bei Fröschen, sondern auch bei Wasserkäfern und bei Warmblütern zu Stande.

Eine Einwirkung des Saponins auf das Körpereiweiss ganz im Allgemeinen ist schon 1874 von Schmiedeberg[5]) vermuthet worden, welcher sagt: „Das Saponin scheint die Eiweisskörper des lebenden Organismus ähnlich wie ein stärker wirkendes chemisches Agens zu verändern, obwohl es sich sonst chemisch sehr indifferent verhält. Es muss die Aufgabe künftiger Untersuchungen sein, solche Beziehungen des Saponins zu den Eiweisskörpern festzustellen und die Eigenschaften der ersteren aufzusuchen, von welchen die letzteren abhängig sind.“ Nach dieser Einwirkung des Saponins auf Albumi-

1) Journal of nervous and mental diseases. 1879, april and july; Journal of physiology. II. p. 14.

2) De la saponaire et de la saponine; thèse de l'École supérieur de pharmacie. Paris 1882. 51 pp.

3) Die Wirkung von Giften und Gegengiften auf das isolirte Froschherz. Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1885. Nr. 6. S. 81.

4) l. c. S. 97, letzte Zeile; ferner dieses Arch. I. Bd. 1873. S. 138.

5) Dieses Arch. I. Bd. S. 384.

Digitized by Google

nate haben dann Schwanert und Przybyszewski[1]) gesucht, jedoch ohne Resultat. Ob die von Adamkiewicz[2]) gefundenen histologischen Veränderungen des Nervengewebes damit im Zusammenhange stehen, ist zur Zeit noch unklar.

Therapeutisch ist das Saponin innerlich so gut wie niemals zur Verwendung gekommen; nur St. Ange[3]) will es bis zu 150 cg pro dosi mit Erfolg bei Uterusblutungen gegeben haben und Lauder Brunton[4]) empfiehlt die Quillajapräparate als Ersatzmittel der Sassaparille und bei Erkrankung der Aorta mit Hypertrophie.

Eine Vergiftung eines Menschen durch ein Quillajainfus beschreibt Lessellier.[5]) Die Symptome bestanden in Frostschauern, Druck im Epigastrium, kaltem Schweiss, Zittern, schnell vorübergehender Synkope, Kleinheit des Pulses, feuchter Haut, fortwährendem Erbrechen, Ekel, Präcordialangst, starkem Drängen in der Blase und Vermehrung der Harnsecretion. Bei exspectativem Verhalten wichen alle Erscheinungen binnen drei Tagen.

Aus dem Mitgetheilten geht hervor, dass die bisherigen Experimentatoren über Saponin doch eine ganze Reihe wohl charakterisirter Wirkungen gesehen haben. Es fragt sich nur, welcher Substanz wir diese Wirkungen zuschreiben sollen. Dem reinen Saponin, sei es nun nach der Barytmethode oder der Methode der Regenerirung aus der Acetylverbindung dargestellt, kommen sie entschieden nicht zu. Dagegen waren die benutzten Präparate wohl ausnahmslos sehr reich an Sapotoxin, meistens wohl auch nicht frei von Quillajasäure. Diesen Beimischungen verdankten sie ihre Wirkung, und nur diesen. Es ist daher klar, dass allen diesen Versuchen höchstens eine qualitative, niemals aber eine quantitative Bedeutung hinsichtlich der Wirkung der Saponinsubstanzen zugesprochen werden darf. Wir müssen vielmehr ganz von vorn anfangen und für die Saponinsubstanzen aus jeder Saponindrogue einzeln die Zusammensetzung ermitteln und die Wirkung qualitativ und quantitativ feststellen. Einen Anfang dazu soll eben die nachfolgende Prüfung der Wirkung der Quillajasäure bilden. Es versteht sich von selbst, dass ich sie überall als neutrales Natronsalz anwandte.

1) Vgl. S. 8 der oben angeführten Dissertation.

2) Coloration histologique des tissus nerveux par la saponine. Compt. rend. de la soc. de biologie. 22 nov. 1884.

3) Husemann, Handbuch der ges. Arzneimittellehre. II. Bd. S. 856.

4) A text-book of Pharmacology, Therapeutics and Materia medica by Lauder Brunton; adaptet to the U. S. Pharmacopoeia by Francis Williams. London 1885. p. 833.

5) Bullet. gén. de thérap. 1884. 15 avril. p. 330.

Digitized by Google

1. *Wirkung des Natrium quillajinicum bei localer Application.*

Das ganz reine Stütz'sche Saponin hat den gewöhnlich für Saponin als charakteristisch ausgegebenen kratzenden Geschmack nicht und erregt, in die Nase gebracht, kein Niesen. Die Quillajasäure und ihre Alkalisalze hingegen schmecken ausserordentlich stark und nachhaltig kratzend, wenn man sie auf die Zungenspitze bringt. Pinselt man den Rachen mit einer 5proc. Lösung des Natriumsalzes ein, so entsteht ein lange anhaltendes Räuspern und Speien und ein Gefühl des Ekels. In der Nase erregen schon die minimalsten Stäubchen dieses Salzes ein heftiges Niesen und Thränenfluss. Gelangen die Stäubchen bis in den Kehlkopf, so entsteht ein convulsivischer Hustenanfall.

Bringt man eine Spur der Substanz in Staubform oder einen Tropfen der 2—5proc. Lösung auf die Conjunctiva eines Menschen oder eines Thieres, so entsteht sofort ein heftiger brennender Schmerz die Lider werden zugekniffen, Thränen fliessen reichlich, und innerhalb von 2 Stunden entsteht eine ödematöse Schwellung der Lider, die noch immer fest geschlossen gehalten werden und zwischen denen beim passiven Oeffnen Eiter sichtbar ist. Wischt man die ektropionirten Lider ab, so bildet sich doch sehr schnell auf ihnen von Neuem ein Belag von schleimig-eitrigem Secret. Die Cornea hat um diese Zeit bereits ihre Durchsichtigkeit etwas eingebüsst; die Pupille ist infolge der schmerzhaften Reizung verengt. Nach etwa 5 Stunden nahmen die Erscheinungen dann langsam wieder ab, verschwanden aber, was die Cornea anlangt, erst nach Tagen gänzlich. Bisweilen kam es zur Bildung wirklicher Leukome.

Diese Angaben zeigen, dass das Auge gegen Quillajasäure sehr empfindlich ist und dass man beim Hantiren mit diesem Gifte die Augen sehr in Acht nehmen muss. Uebrigens gelang es ausnahmslos, die durch Natr. quillajinicum gereizten Augen durch Einträufeln von Cocain anästhetisch zu machen.

Auf die intacte äussere Haut bringen selbst concentrirte Lösungen des Natr. quill. beim einmaligen Aufpinseln keine Wirkung hervor. Pinselt man dagegen öfter auf, oder bedient man sich einer Salbe aus Lanolin und Natr. quill. zu energischer Einreibung, so entsteht unter deutlicher Röthung der Haut das Gefüh des Juckens und Brennens und, falls man mit der Einreibung fortfährt, ein schmerzender Pustelausschlag. Die Röthung entsteht ebenso prompt beim Frosch als beim Kaninchen, dem

Digitized by Google

Hunde und dem Menschen. Bringt man wunde Stellen der Haut mit der Lösung des Salzes in Berührung, so wird fast unmittelbar ein Gefühl des Schmerzens und Brennens wahrgenommen und bei längerem Contact entsteht Eiterbildung.

Flimmernde Stückchen der Rachenhaut des Frosches, mit 1 proc. Lösung von Natr. quill. betupft und in der feuchten Kammer beobachtet, zeigten die Flimmerbewegung viel weniger lange und weniger schön als Stückchen ohne diesen Zusatz.

Sämmtliche anderen Organe und Organtheile des Frosches starben ebenfalls beim Contact mit Lösungen des Giftes schneller ab als unter gewöhnlichen Umständen. Auf serösen Häuten und Schleimhäuten erregte das Gift Trübung und Entzündung; die Nervenstämme wurden bei der Durchtränkung leitungsunfähig und starben später ganz ab; die quergestreiften Muskeln der Extremitäten stellten auch schon in 0,6 proc. Lösungen nicht nur ihre Function schnell ein, sondern verloren auch ihre Structur, indem die Querstreifung undeutlich wurde. Die glatte Musculatur unterlag der Vergiftung auch, aber weniger deutlich. Wurde das freigelegte Herz eines Frosches mit einer nicht zu dünnen Lösung betupft, so nahm man nach einiger Zeit deutlich den paralysirenden Einfluss dieser partiellen Vergiftung wahr. Eleganter verläuft der Versuch, wenn man das herausgeschnittene normale Froschherz am mit Kaninchenserum gefüllten Williams'schen Apparate arbeiten lässt und, wenn die Thätigkeit eine ganz regelmässige geworden ist, quillajasaures Natron dem Serum zusetzt. Man sieht dann Schritt für Schritt die Pumpkraft und die Frequenz abnehmen, und schliesslich steht das Herz complet gelähmt still.[1]) Bringt man es jetzt unter das Mikroskop und betrachtet die zerzupften Muskelbündel, so sieht man leicht, dass nicht nur die Querstreifung an vielen Stellen verschwunden ist, sondern auch die Form der einzelnen Fasern hat sich verändert und ist viel plumper geworden. Nach Einwirkung noch grösserer Dosen wird es sehr schwierig, das Präparat überhaupt als Herzmusculatur zu diagnosticiren. Frische Stückchen der Musculatur des Herzens von Katzen oder Kaninchen verhalten sich ganz ähnlich, wenn man sie in die Giftlösung eintaucht.

Die Veränderungen der Nervensubstanz unter der Einwirkung des Giftes zu constatiren, ist schon schwieriger; nichtsdestoweniger glaube ich behaupten zu können, dass ein mit einer 1 proc., ja auch einer ½ proc. Lösung längere Zeit in Contact gewesener frischer

1) Ueber das Verhalten der Herznerven werde ich weiter unten sprechen.

Digitized by Google

dünner Nervenfaden Trübungen der Scheide und Gerinnungsvorgänge im Axencylinder erkennen lässt.

Eine besondere Sorgfalt wurde der Untersuchung der Veränderungen des defibrinirten Blutes durch quillajasaures Natron gewidmet. Wie alle Gewebe des Körpers, so wird auch dieses durch das Gift sichtbar verändert, indem die rothen Blutkörperchen ausgelaugt oder auch theilweise ganz aufgelöst werden und das Blut lackfarbig und eigenthümlich dunkel wird. Die Kerne der rothen Blutkörperchen der Vögel und Amphibien werden nicht mit aufgelöst und bleiben selbst bei Anwendung von vielem Gift intact. Die weissen Blutkörperchen werden zwar ebenfalls getödtet, so dass sie nicht mehr im Stande sind, auf dem geheizten Objecttisch Bewegungen auszuführen, aber sie verlieren ihre Gestalt nicht, sondern behalten das Aussehen gewöhnlicher abgestorbener Leukocyten. Das Lackfarbigwerden des Blutes konnte ich noch bei einer Concentration des Giftes im Blute von 1:100000 sehr deutlich nachweisen. Man stellt den Versuch am besten so an, dass man das Blut 10—20fach mit 0,75proc. Kochsalzlösung verdünnt und davon Proben von 10—20 cc in Reagensgläser einfüllt. Ohne Zusatz von Natr. quillajinicum setzt sich bald oben klares, nicht gefärbtes Serum ab, indem die Blutkörperchen sich in toto zu Boden senken. Sobald eins der Gläser aber auch nur einen Zusatz von 1:100000 von dem Gift erhalten hat, ist das Serum, welches sich absetzt, roth gefärbt, zum Zeichen, dass eine Auflösung oder Auslaugung von rothen Blutkörperchen stattgefunden hat. Wenn das Blut unverdünnt ist, gelingt der Nachweis der Auflösung nicht so leicht und schnell; man muss vielmehr dann vergleichende Blutkörperchenzählungen vornehmen, um die Verminderung derselben zu constatiren. Einen Einfluss auf die Gerinnungsfähigkeit des undefibrinirten Blutes schien das Natr. quill. in mässigen Dosen nicht zu haben.

Aus allem Obigen ergiebt sich, dass das quillajasaure Natron ein Protoplasmagift ist, welches die verschiedensten Gewebe des Körpers bei directem Contact selbst in nur ½proc. Lösung in ihrer Vitalität schädigt.

Es lag daher nahe, zu versuchen, ob Eiweiss durch die Quillajasäure in seiner Zusammensetzung verändert, coagulirt oder sonst wie modificirt wird. Es gelang mir jedoch weder beim Serumeiweiss, noch beim Hühnereiweiss irgend welche Veränderung nachzuweisen. Die Einwirkung scheint eben lediglich darin zu beruhen, dass lebendes Protoplasma in todtes umgewandelt wird. Gerade dies aber ist eine Wirkung, welche Schmiedeberg dem Saponin zuschreiben zu dürfen meinte.

Digitized by Google

2. *Wirkung des Natrium quillajinicum bei Injection ins Blut.*

Zur Untersuchung der Wirkung des Natr. quill. vom Blute aus benutzte ich Katzen, Hunde und Kaninchen, denen das Gift in 0,1 proc. Lösung in eine kleine Fussvene gespritzt wurde. Wurden grössere Quantitäten injicirt, so war das Tempo der Injection stets ein sehr langsames. Alle Dosen wurden auf freie Quillajasäure berechnet. Ich habe, um nicht alle Versuchsprotokolle anführen zu müssen, die wichtigsten Resultate in eine Tabelle zusammengefasst. In der ersten Colonne ist die Thierart angegeben, in der zweiten das Körpergewicht in Grammen, in der dritten die Dosis des Giftes in Milligrammen, in der vierten die Zeitdauer vom Ende der Injection bis zum Tode in Stunden, in der fünften die Symptome, welche bei Lebzeiten auftraten, in der sechsten der kurze Sectionsbefund und in der siebenten das Proportionsverhältniss der Giftmenge zum Körpergewicht (siehe die Tabelle auf S. 262 und 263).

Man ersieht aus der Tabelle, dass bei Dosen, welche sehr viel grösser sind, als zum Tödten der Thiere nöthig ist (vgl. Nr. 2, 4, 5, 9), der Tod oft eintritt, ohne dass die Section irgend welche gröberen Veränderungen böte. Nach feinen Veränderungen der Ganglienzellen zu suchen, die wohl vorhanden gewesen sein mögen, bin ich leider nicht Fachmann genug. Der Tod erfolgte in diesen Fällen unter den heftigsten allgemeinen Krämpfen durch Lähmung des Gehirns, also zunächst der Respiration. Aber auch künstliche Respiration vermochte das tödtliche Ende nicht hinauszuschieben. Das Herz war an der Vergiftung unbetheiligt; es schlug noch nach dem Tode einige Minuten weiter. Vielleicht waren die Herzklappen manchmal verändert. Veränderungen im Darm wurden meist nicht beobachtet, weil zu ihrer Entwicklung eine gewisse Zeit gehört, die hier nicht vorhanden war.

In einer zweiten Kategorie von Fällen (vgl. Nr. 1, 3, 6, 7, 10—18), wo die Dosis auch noch viel grösser ist, als zum Tödten des Thieres nöthig ist, treten sehr hochgradige anatomische Veränderungen auf, welche das Herz und den Darm betreffen, und zwar in erster Linie das obere und untere Ende des Dünndarms. Erst bei noch grösseren Dosen wird auch der Dickdarm, das Zwischenstück des Dünndarms und der Fundus des Magens mit betroffen. Die Erkrankung ähnelt sehr der rothen Ruhr. Wie bei dieser, so können wir auch bei der Quillajavergiftung mehrere Stadien der Darmveränderung unterscheiden. Die Affection beginnt mit hochgradiger Hyperämie der Schleimhaut, die zunächst in Flecken oder Streifen auftritt und namentlich die Höhe der Falten, wo solche sind, betrifft. Die

Digitized by Google

Schleimhaut wird dabei um das 4—5fache verdickt. Das Aussehen dieser Schleimhautstellen ist dann ein dunkelrothes, und auf den ersten Blick glaubt man Blutaustritte vor sich zu haben; dies ist jedoch zu Anfang nicht der Fall, sondern es handelt sich zunächst nur um enorme Ueberfüllung der Schleimhautcapillaren.

Auf diesem Stadium bleibt die Affection jedoch selten stehen. Die Hyperämie geht nämlich bald über in multiple, anfangs sehr kleine Blutaustritte in das Gewebe der Mucosa und auf deren Oberfläche. Noch etwas später findet man die Schleimhautoberfläche mit einer gleichmässigen Schicht grauröthlichen opalescenten Schleimes bedeckt, welcher bei mikroskopischer Untersuchung reichliche Mengen abgestossener Epithelien und rothe Blutkörperchen in gequollener Form aufweist. Die Mucosa selbst ist jetzt gelockert, morsch und lässt sich mit dem Messer abstreifen. Untersucht man die im Zusammenhange abgestreiften Zotten sofort mikroskopisch ohne verändernde Zusätze, so sieht man die Gefässe derselben stark erweitert und mit Blut strotzend gefüllt, das also beim Abstreifen nicht ausgeflossen ist. Dies erklärt sich daraus, dass die darin befindlichen Blutkörperchen durch Coagulation zu einer homogenen gelb-rothen Masse verklebt sind, jedoch nach unten zu so locker, dass beim Druck auf die Masse sich dieselbe wieder in einzelne Blutkörperchen auflöst. Nur nach oben zu, an der Spitze der Zotten, ist der Gefässinhalt nicht gelb, sondern weiss und lässt sich nicht mehr zu einzelnen Stromata zerdrücken, sondern bildet einen, sich nicht auflösenden Klumpen, welchen Prof. v. Recklinghausen für wahres Hyalin erklärte. Das aus dem Herzen oder einer Ohrwunde des noch lebenden Thieres genommene Blut war auf den ersten Blick nicht abnorm, zeigte jedoch ausserordentliche Neigung, schöne, grosse Hämoglobinkrystalle schon nach kurzer Zeit anschiessen zu lassen. In den Gefässen der Darmschleimhaut, wo die Circulation stockte, habe ich jedoch fertig ausgebildete Krystalle niemals wahrgenommen.

Während die beschriebenen Vorgänge in der Mucosa sich abspielen, sind natürlich auch die übrigen Schichten der Darmwand in Mitleidenschaft gezogen worden und namentlich ist die Submucosa ebenfalls hyperämisch und von feinen Hämorrhagien durchsetzt.

Geht jetzt die Vergiftung noch weiter, d. h. lebt das Thier noch etwas länger, so folgt ein neues Stadium, welches durch hochgradiges Oedem der gesammten Darmwand bis zur Subserosa und eine nekrotische Abstossung der Schleimhautoberfläche in Fetzen und hyalinen Schollen charakterisirt ist. Untersucht man die Oedemflüssigkeit näher, so findet man, dass sie nicht farblos, sondern lackfarbig-roth

Digitized by Google

Tabelle der Wirkungen des quillajasauren Natrons bei Injection ins Blut.

Lauf. Nr.	Thierart	Gewicht des Thieres in g	Giftmenge in mg	Zeitdauer bis zum Tode in Stunden	Symptome in vita	Befund nach dem Tode	Verhältniss der Giftmenge zum Körpergewicht
1	Hund	6000	480	1 1/5	Hochgradige Mattigkeit; Absinken des Blutdrucks; blutiger Durchfall.	Der ganze Dünndarm und der Fundus des Magens zeigen eine sehr stark gewulstete und verdickte Schleimhaut, auf welcher ein dicker Belag aus Schleim, Blut und abgestossenen Epithelien aufsitzt. Lymphdrüsen und Milz stark geschwollen; erstere von Hämorrhagien durchsetzt. In der Lunge einige kleine Hämorrhagien. Herzklappen blutig infiltrirt.	1 : 12500
2	Kaninchen	1590	90	1/12	Convulsionen.	Absolut negativ.	1 : 17667
3	Hund	6250	310	6	Nach 3 Stunden Erbrechen, Diarrhoe, Somnolenz. Tod im tiefsten Coma unter Blutbrechen.	Magen voll blutigen Schleims; seine Mucosa auf der Höhe der Falten gewulstet und geröthet. Darmschleimhaut besonders im obersten und untersten Viertel des Dünndarms enorm geschwellt, blutig imbibirt, an der Oberfläche in ein zusammenhängendes Geschwür verwandelt. Dickdarm stellenweise, namentlich um die Follikel her, entzündlich infiltrirt. Harn hämoglobinurisch. Mesenterialdrüsen geschwellt. Leber vergrössert. Gallenblase überfüllt. Endocarditis haemorrhagica.	1 : 20161
4	Katze	3390	150	1/60	Convulsionen.	Section ergiebt nichts.	1 : 22600
5	Kaninchen	1360	60	1/7	Convulsionen.	Absolut negativ.	1 : 22667
6	Katze	3750	150	2	Blutiger Brechdurchfall; complete Lähmung.	Hochgradige Entzündung des Magendarmkanals, namentlich des Duodenums und des Ileums.	1 : 25000
7	Hund	9600	320	4	Nach 1 3/4 St. blutiges Erbrechen u. Durchfall. Tod unter blutigem Brechdurchfall.	Magen und Darm mit viel schleimig-blutiger Masse gefüllt. Mucosa enorm geschwellt und von Blutungen durchsetzt. Die Zotten zeigen starke Erweiterung der Capillarschlingen, Abstossung des Epithels und Blassfärbung der rothen Blutkörperchen. Milz stark geschwollen.	1 : 30000
8	Kaninchen	2520	80	2	Mattigkeit, dann Convulsionen.	Im Darm alles normal. Uterus gravid. Von den 7 Föten haben 3 mehrere Hauthämorrhagien.	1 : 31500
9	Katze	3620	100	2	Nach 46 Min. Brechen und Durchfall, Benommenheit, Narkose, compl. Lähmung.	Section ergiebt nichts.	1 : 36200
10	Hund	4800	128	4 1/2	Nach 25 Min. beginnt das Erbrechen, welches nicht wieder aufhört. Nach 2 St. blutiger Durchfall. Complete Lähmung.	Darm und Magen schon von aussen entzündlich geröthet. Im Magen blutiger glasiger Schleim. Darm vom Pylorus bis zum Anus mit einer aus Blut, Schleim und abgestossenen Mucosafetzen bestehenden Masse gefüllt. Mucosa und Submucosa überall enorm verdickt, im Duodenum und dem untersten Theile des Ileum in eine schwarzrothe Geschwürsfläche verwandelt. Blinddarm und Wurmfortsatz sind ebenfalls an der Entzündung betheiligt. Im Dickdarm ist die Entzündung nicht diffus, sondern inselförmig. Harnblasenschleimhaut ebenfalls geröthet und geschwellt. Harn blutig, eiweisshaltig.	1 : 37500
11	Kaninchen	1400	30	1/5	Convulsionen.	Absolut negativ.	1 : 46667
12	Katze	3910	40	7	Nach 4 Stunden Trägheit und Schlafsucht; nach 6 Stunden complete Narkose, unmerkbar in Tod übergehend.	Mesenterialdrüsen enorm vergrössert u. von punktförmigen Hämorrhagien durchsetzt; Darm hyperämisch. Leber stark geschwollen.	1 : 97750

Digitized by Google

					6 Stunden hochgradige Schwäche und Benommenheit.	des Darms. Milz und Leber vergrössert.	
14	Hund	4050	30	9	Nach 3 Stunden Mattigkeit und Erbrechen. Nach 5 Stunden fast vollkommene Reactionslosigkeit.	Mucosa des Duodenum und des untersten Theiles des Ileums stark entzündlich geschwellt, blutigroth, leicht als schmierige Masse abstreifbar. Im Magen und im Dickdarm ähnliche Veränderungen, nur viel weniger intensiv. Endocarditis.	1 : 135000
15	Katze	3760	20	7	Von der 3. Stunde ab Brechen, Mattigkeit Dyspnoe, Muskelzucken, von der 5. St. ab Sopor, Coma, complete Paralyse.	Section ergiebt nichts von Seiten des Darmes, wohl aber Endocarditis.	1 : 188000
16	Katze	2450	10	22	Nach 6 St. Brechdurchfall, nach 13 St. Benommenheit, zuletzt Reactionslosigkeit.	Leber hyperämisch; Centralvenen der Acini stark gefüllt. Darm ganz normal; seine Mucosa blass.	1 : 245000
17	Katze	2600	10	36	Nach 6 Stunden Mattigkeit, die gradatim zunimmt. Nach 24 Stunden braunes Erbrechen. Somnolenz. Coma.	Darm normal. Leber hyperämisch, zeigt Blutungen in den Centra der Acini. Endocarditis.	1 : 260000
18	Hund	10600	40	3½	Nach 40 Min. Brechen, Durchfall, Salivation. Nach 1 St. blutiger Brechdurchfall. Nach 3 St. liegt das Thier im tiefsten Coma, doch hält Speichelfluss und blutiger Durchfall an.	Fundus des Magens, sowie der ganze Dünndarm bis zur Bauhin'schen Klappe entzündlich geröthet; Schleimhaut um das Vierfache verdickt, mit blutiger Schmiere überzogen. Endocarditis.	1 : 265000
19	Katze	3040	10	7½	Nach 1 St. starkes Würgen und Brechen. Nach 6 St. fast völlige Reactionslosigkeit. Tod erfolgt unter einem leichten Krampfanfall.	Absolut negativ.	1 : 304000
20	Katze	3210	10	12	Nach 6 St. Trägheit, die bald in Narkose übergeht. Tod tritt unbemerkbar ein.	Section ergiebt nichts.	1 : 321000
21	Katze	2250	4	19	In den ersten 10 Stunden ganz normal, dann Erbrechen, Durchfall, Sopor, Reactionslosigkeit.	Eine einzige Stelle des Duodenum etwas geröthet; sonst der Darm durchaus blass.	1 : 562500
22	Hund	13300	16	17	Von der 6. Stunde ab Erbrechen, von der 10. ab Mattigkeit und Somnolenz. Coma.	Milz und Leber vergrössert. Magen zeigt auf der Höhe der Falten entzündliche Hyperämie; Duodenum und Jejunum stark entzündet. Im Dickdarm um die Solitärfollikel Röthung und Schwellung.	1 : 831250
23	Kater	4410	5	31	Nach 24 Stunden Mattigkeit, Schlafsucht, die bis zum Tode sich gleich bleibt. Tod unter Zuckungen.	Section ergiebt nichts.	1 : 882000
24	Katze	2880	3	125	Von der 20. St. ab träge, erbricht manchmal, später steifbeinig und schlafsüchtig.	Section ergiebt nichts.	1 : 960000
25	Katze	3090	3	44	Von der 30. Stunde ab Mattigkeit, von der 38. ab comatös. Tod erfolgt unter 2 heftigen Krampfanfällen.	Absolut negativ.	1 : 1030000
26	Katze	2800	2,4	—	Nach 6 St. Erbrechen, nach 8 St. mehrere Kothentleerungen (fest). Mattigkeit und Appetitlosigkeit halten 3 Tage an.	Der Tod tritt überhaupt nicht ein.	1 : 1166667

Digitized by Google

ist und deutlich das Spectrum des Oxyhämoglobins erkennen lässt. Sie ist ferner nicht rein flüssig, sondern von Fibrinfäden durchzogen. Hier und da sieht man in ihr auch Rundzellen, doch nirgends so zahlreich, dass man von einer Infiltration mit denselben reden könnte. Reichlicher finden sich dieselben an der durch die Abstossungen geschwürig freigelegten Oberfläche der Mucosa, deren Epithel an einzelnen Stellen fast ganz geschwunden ist.

Im Dickdarm findet man meist die Follikel als weisse Punkte von linsengrossen und grösseren blutrothen prominenten Höfen umgeben. Die mit dem Stuhlgang entleerten Massen enthalten sehr bald nichts mehr von Koth, sondern bestehen nur aus Mucin, Blut und Schleimhautdetritus. Das Herz zeigt meistens deutliche Entzündung der Intima, besonders an den Klappen.

Das Oedem der Darmwand setzt sich in schlimmen Fällen continuirlich auf den Gallengang, ja selbst auf die Gallenblase fort.

Die Harnblase und das Nierenbecken waren nur ausnahmsweise ebenfalls entzündet und ebenso verändert wie der Darm. Der Harn war dann natürlich eine blutige Schmiere. Quillajasäure fand ich übrigens im Harn nie vor. Aber auch in einzelnen Fällen, wo die Harnblase und das Nierenbecken ganz intact befunden wurden, war der Harn doch reich an Eiweiss und aufgelöstem Hämoglobin. Dies liess vermuthen, dass auch in der Niere Veränderungen würden gefunden werden, wie man sie bei der Hämoglobinurie findet, und dies war auch in der That dann der Fall. Sie waren namentlich charakterisirt durch hämoglobinfarbige Ausgüsse der gewundenen Harnkanäle und Sammelröhren, die sich bei näherer Untersuchung als Aggregate aus rothen Körnchen oder Tröpfchen erwiesen. Indessen waren die Nieren in sehr vielen Fällen nicht verändert, wo man eine Veränderung derselben mit Rücksicht auf den Darmbefund wohl hätte vermuthen können.

Ebenso selten wie in der Niere fand ich gröbere Veränderungen in der Leber. Meist war sie nur einfach etwas vergrössert. War die Vergrösserung hochgradig, so fiel auf Schnitten namentlich die Stauungsdilatation der Centralvenen auf. In ganz vereinzelten Fällen war es zu kleinen Hämorrhagien in die Acini, vom Centrum derselben ausgehend, gekommen.

Die Mesenterialdrüsen waren meistens geschwollen. Die Skeletmuskeln habe ich niemals verändert gefunden. Der Herzmuskel war bei dieser Art der Vergiftung niemals so deutlich verändert, dass ich über den pathologischen Befund etwas Sicheres aussagen könnte. Es ist dies von Wichtigkeit, denn es giebt andere

Digitized by Google

Stoffe der Saponingruppe, welche ihn auch bei subcutaner und intravenöser Application meist in Mitleidenschaft ziehen. Dagegen war der Klappenapparat des Herzens, wie schon erwähnt, meist nicht normal, sondern mit nicht abwischbaren Rauhigkeiten bedeckt und an der Basis der Klappen einige Mal blutig-ödematös durchtränkt. Ob die Intima der Gefässe verändert war, habe ich nicht untersucht. Ebenso habe ich von der Berücksichtigung der eventuellen Veränderungen des Centralnervensystems Abstand nehmen müssen.

Da das Bild der Vergiftung, was den Darm anlangt, in gewisser Beziehung an das bei der Arsenvergiftung erinnert, so erwuchs mir die Aufgabe, zu prüfen, ob hier die gleiche Erklärung für die Genese dieser Veränderung zulässig sei wie dort, wo man den Darmbefund bekanntlich aus einem Sinken des Blutdrucks, namentlich im Gebiete des Sympathicus, herleiten will.

Bei den darauf bezüglichen Versuchen ergab sich, dass, wenn man die Injectionen vornimmt, erst nachdem das Versuchsthier mit dem Kymographium in Verbindung gesetzt worden ist, selbst bei Injection der 10-, ja der 50fachen Todesdose doch zunächst keine Aenderung der Blutdruckcurve wahrnehmbar ist. Wurde dagegen die kymographische Untersuchung erst vorgenommen, nachdem bereits Somnolenz eingetreten war, so fand sich auch der Blutdruck erniedrigt und sank er immer mehr bis zum Tode hin ab. Es handelt sich eben offenbar um eine complete Lähmung des Gehirns, welche zunächst das Bewusstsein und die höheren Geistesfunctionen, dann aber auch die niederen Centren einschliesslich der vasomotorischen und respiratorischen lähmt. Bei Injection sehr grosser Dosen in die Venen oder mässiger Dosen direct in die Arterien des Gehirns geht der Lähmung eine Reizung voraus, welche sich durch kurzes Ansteigen des Blutdrucks und heftige Krämpfe kundgiebt. Dass kurz vor dem Tode nach 32stündiger Vergiftung, wo der Blutdruck fast auf Null gesunken und starke Darmveränderungen bereits eingetreten waren, die peripheren Gefässe noch die Fähigkeit, sich zu contrahiren, besitzen, ergiebt sich daraus, dass es mir zu dieser Zeit noch möglich war, durch Helleborein den Druck vorübergehend bis über die Norm zu steigern.

Wir haben jetzt noch die dritte Kategorie der in der Tabelle aufgeführten Versuche zu besprechen, bei welchen (vgl. Nr. 19, 20, 23, 24, 25) die Giftmenge eine so geringe war, dass der Tod ohne schwere Darmveränderungen eintrat. Man findet dann bei der Section eben gar nichts Pathologisches und muss sich vorstellen, dass nur die empfindlichsten Elemente des Körpers, die Zellen der wich-

Digitized by Google

tigsten Gehirnganglien bei tagelangem Kreisen des Giftes im Blute alterirt und schliesslich gelähmt werden. Aus der sehr langen Zeitdauer, welche bei eben genügender Dose bis zum Tode verfliesst, und welche die Quillajavergiftung von allen Vergiftungen durch Alkaloide und Glykoside unterscheidet, müssen wir schliessen, dass die Wirkung mehr der der Schwermetalle ähnelt, wo auch nach der Injection der tödtlichen Dose bis zum letalen Ausgange Tage vergehen können. Infolge seiner geringen Diffusionsfähigkeit kann das Gift aus dem Gefässsysteme nur sehr schwer heraus und kann daher auch nur sehr langsam wirken. Um so auffallender ist es aber dann, dass die minimale Todesdose eine so geringe ist, denn diese beträgt nach der Tabelle noch nicht einmal ein Millionstel des Körpergewichts der Versuchsthiere. Erst bei einer Herabsetzung der Giftmenge auf $^1/_{1166667}$ des Körpergewichts trat Erholung ein.

Ich habe jetzt noch den Verbleib des Giftes im Organismus zu besprechen. Die eigenthümlichen Darmveränderungen brachten mich anfangs auf den Gedanken, es könne eventuell im Blute zu einer Zersetzung des Glykosides kommen und das in Wasser ja ganz unlösliche Sapogenin zu Capillarembolien im Darme Veranlassung geben und so die Veränderungen der Schleimhaut rein mechanisch hervorrufen. Wenn diese Anschauung richtig war, so musste die entsprechende Sapogeninmenge (also ein Drittel der Quillajasäure), direct ins Blut gebracht, ebenso wirken. Der Versuch belehrte mich jedoch bald, dass eine Auflösung von selbst der der Quillajasäure gleichen Menge von Sapogenin in Natriumcarbonat ins Blut injicirt werden kann, ohne dass irgend welche Vergiftungserscheinungen auftreten. Eben dafür spricht auch der Versuch mit Injection von Quillajasäure, welche ich durch die Barytbehandlung in die ungiftige Modification umgewandelt hatte. Diese wird doch wahrscheinlich ebenso leicht oder leichter in Sapogenin zersetzt als die Quillajasäure, und doch traten gar keine Darmerscheinungen danach auf.

Was sonst aus der Quillajasäure im Blute wird, und ob sie überhaupt verändert, irgendwo deponirt oder ausgeschieden wird, weiss ich nicht zu sagen. Nur so viel ist sicher, dass ich sie im Harn selbst nach Injection grosser Dosen ins Blut nicht mit Sicherheit wiederfinden konnte.

Wir haben oben gesehen, dass das Natr. quill. noch bei einer Verdünnung von 1:100000 rothe Blutkörperchen auflöst. Diese auflösende Wirkung kommt bei Injection grosser Dosen selbstverständlich zur Geltung und darum ist auch das Serum, welches die ge-

Digitized by Google

sammte Darmwand bei starker Vergiftung durchtränkt, lackfarbig roth gefärbt. Hämoglobinurie kommt jedoch keineswegs regelmässig dabei zur Erscheinung; ja der Harn ist oft sogar völlig normal und nicht einmal eiweisshaltig. Es ist dies ein wichtiger Unterschied gegenüber der Vergiftung mit anderen Stoffen der Saponingruppe, z. B. mit Cyclamin, wo selbst bei ganz schwachen, nicht einmal tödtlichen Vergiftungen stets Hämoglobinurie auftritt. Es scheint also, als ob bei der Quillajasäurevergiftung die Leber den gelösten Blutfarbstoff meist vollständig abfängt. Darum wird dieses Organ auch gewöhnlich bei der Section vergrössert gefunden und die Gallenwege prall mit Galle gefüllt, die aus dem Hämoglobin sich gebildet hat. Interessant war es nun, zu verfolgen, ob auch in Fällen, wo keine Darmerscheinungen zur Entwicklung kommen, dennoch eine Verminderung der Anzahl der rothen Blutkörperchen stattfindet oder nicht.

Um dies zu entscheiden, wurden bei der sub Nr. 17 der Tabelle angeführten Katze vor und während der Vergiftung Blutkörperchenzählungen vorgenommen. Benutzt wurde dabei zur Verdünnung Hayem'sche Lösung und zur Zählung der Zeiss-Thoma'sche Apparat.

Vor der Vergiftung waren im Cubikmillimeter Blut 10,65 Millionen rother Blutkörperchen.

In der 6. Stunde der Vergiftung waren im Cubikmillimeter 7,85 Mill. rother Blutkörperchen.

In der 22. Stunde der Vergiftung waren im Cubikmillimeter 6,93 Mill. rother Blutkörperchen.

Die erste Zahl erscheint sehr hoch, so dass ich sie für irrthümlich hielt; jedoch ergab eine zweite sogleich danach vorgenommene Zählung ebenso grosse Zahlen. Das Thier erhielt 10 mg Gift und starb in der 36. Stunde ohne Darmveränderungen. Im Blute waren bei den Zählungen entfärbte Stromata nicht nachweisbar. Der Harn war stets normal.

Dieser Versuch zeigt, dass eine auflösende Wirkung der Quillajasäure im Blute auf die rothen Blutkörperchen wohl stattfinden kann, ohne dass es deshalb zu Darmveränderungen kommt. Die Darmveränderungen sind danach also offenbar von der Blutkörperchenzerstörung unabhängig.

3. *Wirkung des Natrium quillajinicum bei Einfuhr in den Magen.*

Während unser Gift bei Injection ins Blut so ausserordentlich giftig war, erwies es sich bei innerlicher Darreichung als höchst unwirksam. So erhielt ein Kaninchen von 1250 g an einem Tage je zwei Injectionen von allemal 250 mg in den Magen, ohne auch nur

Digitized by Google

irgend welche Krankheitserscheinungen zu zeigen. Die gleiche Dose von 250 mg erhielt ein Hund von 5350 g in den Magen und erbrach nicht einmal, während allerdings andere Hunde sehr bald nach der Einführung erbrachen. Ein Kaninchen von 1300 g erhielt sogar 1000 mg der freien Quillajasäure per os und blieb am Leben, nur dass es zwei Tage Diarrhoe hatte. Erst bei noch grösseren Dosen erfolgte der Tod. Darmerscheinungen, welche mit den oben erwähnten sich hätten vergleichen lassen, traten aber auch dann niemals auf, höchstens eine mässige katarrhalische Reizung der Schleimhaut.

Man kann sich dieses auffällige Verhalten gar nicht anders erklären, als dass eine Resorption des Giftes meist gar nicht stattfindet, indem die gesunden Epithelien des Verdauungstractus für das schwer diffundirende Gift impermeabel sind. Erst wenn durch längeren Contact damit Entzündungserscheinungen oder Katarrh eingetreten sind, findet das Gift seinen Durchgang und tödtet dann schnell. Jedenfalls kann ich nach meinen Versuchen behaupten, dass selbst die 500fache Dose von der, welche vom Blute aus tödtet, vom Darmkanal aus vertragen wird, ohne ernste Störungen hervorzurufen. Die Quillajasäure verhält sich in dieser Beziehung scheinbar ähnlich wie das Curare, welches vom Darmkanale aus auch nur in sehr grossen Dosen wirkt. Der Grund der Unwirksamkeit relativ hoher Dosen ist aber beim Curare zu schnelle Resorption und Ausscheidung, bei der Quillajasäure dagegen zu langsame Resorption.

Dass die Quillajasäure im Darmkanale etwa, wie die Ergotinsäure, in Zucker und eine indifferente Substanz gespalten wird, war nach den oben erwähnten Versuchen mit Pepsin, Ptyalin und Pankreas sehr unwahrscheinlich, konnte aber auch direct dadurch widerlegt werden, dass der Koth reichliche Mengen des Giftes in wirksamer Form enthielt.

4. *Wirkung des Natrium quillajinicum bei subcutaner Application.*

Die Subcutanapplication des Giftes wurde naturgemäss zunächst an Fröschen versucht. Dabei ergab sich das merkwürdige Resultat, dass Dosen von 1—5 mg überhaupt keine Wirkung hervorriefen. Freilich war die Resorption auch eine überaus langsame, so dass ich den dorsalen Lymphsack noch nach 4—6 Tagen nach der Injection mit wässriger, schäumender Flüssigkeit zum Theil gefüllt fand, welche Spuren des Giftes enthielt. Dosen von 6 mg waren für kleine Frösche tödtlich, für grosse nicht. Nach 10 mg starben ausnahmslos

Digitized by Google

alle, die grösseren jedoch erst am zweiten Tage. Am besten liessen sich die Vergiftungserscheinungen beobachten nach 30 mg. Diese Dose bewirkte sehr rasches Aufhören der Willkürbewegung, dann der Reflexerregbarkeit und zuletzt Lähmung des Herzens. Bei dieser Herzlähmung bleiben die Hemmungsapparate immer unbeeinflusst, so dass sich, so lange das Herz überhaupt schlägt, auch stets prompter Muscarinstillstand erzielen lässt; die Lähmung betrifft zuerst die excitomotorischen Ganglien und viel später auch die Herzmusculatur. Bei den oben (S. 258) erwähnten Versuchen mit dem Williams'schen Apparat war das Stadium der nervösen Herzlähmung vielleicht infolge zu starker Einwirkung des Giftes meist nicht wahrnehmbar, sondern es kam gleich zur musculären Lähmung. Die Längsleitung war im Rückenmark im Stadium der beginnenden Herzlähmung wohl abgeschwächt, aber noch nicht aufgehoben, während die Querleitung längst erloschen war.

Merkwürdig ist, dass die Todtenstarre nicht wie sonst schnell nach dem Herzstillstand und dem Aufhören aller vitalen Functionen eintrat, sondern es bestand häufig zwischen dem Tode und der Todtenstarre ein bis zu 24 Stunden anhaltendes Zwischenstadium, in welchem die Skeletmuskeln eine bei keiner anderen Vergiftung sonst vorkommende auffallende Neigung zu ideomusculären Contractionen zeigten. Diese äusserte sich in der Weise, dass die Muskeln theils spontan (vielleicht durch den Reiz des Eintrocknens), theils auf mechanische oder elektrische Reize hin wallförmige Contractionen einzelner Muskelpartien zeigten, welche sich nur sehr langsam zurückbildeten. Die mikroskopische Untersuchung ergab dabei meist noch ziemlich normale Resultate. Die oben (S. 258) geschilderten Muskelveränderungen kamen bei subcutaner Vergiftung deshalb nicht zu deutlicher Entwicklung, weil schon vorher durch Lähmung wichtiger Nervencentra der Tod erfolgte. Die beobachteten ideomusculären Contractionen in einem Stadium, wo sonst schon stärkste Todtenstarre vorhanden ist, werden verständlich, wenn man mit Brown-Sequard[1]) den Rigor mortis nicht als eine Coagulation albuminöser Stoffe, sondern als einen Lebensact der Muskeln auffasst, der mit dem Tode des Thieres beginnt und sich nach demselben noch fortsetzt. Bei der Quillajasäurevergiftung fällt dieser Act der Contraction am ersten Tage nach dem Tode eben sehr unvollkommen aus, indem es wohl zu partiellen, lang anhaltenden Contractionen kommt, aber nicht zum completen Rigor, der erst viel später auftritt, wo

1) Compt. rend. T. CIII. 1886. p. 622 und 674.

Digitized by Google

er von der beginnenden Eiweisszersetzung und dadurch verursachter Starre kaum zu unterscheiden ist. Es giebt aber auch Gifte der Saponingruppe, welche ganz anders wirken, indem sie selbst bei Warmblüttern ausserordentlich schnell, oft schon in der Minute der Injection einer tödtlichen Dose ins Blut, allgemeine Starre aller Körpermuskeln veranlassen. Ich betone ausdrücklich, dass so etwas bei der Quillajasäure niemals vorkommt.

Gehen wir nun zu den bei Warmblüttern nach der Subcutanapplication des Giftes beobachteten Erscheinungen über, so ist zunächst zu bemerken, dass die Thiere ausnahmslos ganz excessive Schmerzen bekamen, welche mich abhielten, diesen Versuchen die Ausdehnung zu geben, welche man wohl fordern möchte. Ausnahmslos trat bei Hunden, Katzen und Kaninchen eine starke locale, oft hämorrhagische Entzündung ein, mit grosser Tendenz zur Abscedirung und Oedembildung. Das injicirte Gift konnte noch nach mehreren Tagen in der Oedemflüssigkeit nachgewiesen werden, was mir ein neuer Beweis für die schwere Resorbirbarkeit des Giftes zu sein scheint. Eben diese langsame Resorption erklärt auch, warum der Eintritt der Allgemeinvergiftungssymptome so spät folgte. Eine kleine Katze von 900 g starb nach Subcutaninjection von 6 mg Gift unter Mattigkeit und Lähmung erst nach 50 Stunden, eine zweite von 1050 g nach 8 mg in 41 Stunden und eine dritte von 500 g nach 3 mg erst nach 88 Stunden. Darmerscheinungen habe ich bei dieser Art der Vergiftung nur 2mal auftreten sehen, so bei einem Kaninchen von 1700 g, welches innerhalb dreier Tage 12 mg Natr. quill. subcutan erhalten hatte und 16 Stunden nach der letzten Injection unter Lähmungserscheinungen starb. Bei der Section zeigte der Blinddarm schon von aussen durch die Serosa durchscheinend zahlreiche groschengrosse und grössere Blutextravasate. Nach der Ausräumung des sehr reichlichen Inhaltes fand sich im Blinddarm die Schleimhaut und die Submucosa überall, an den von aussen schon auffälligen Stellen aber auch die Muscularis und Subserosa erheblich verdickt, ödematös durchtränkt und von feinen Hämorrhagien durchsetzt. Eine neben dem Coecum gelegene Mesenterialdrüse war stark vergrössert und sah auf dem Durchschnitt roth aus. Auf der Lunge waren unter der Pleura zahlreiche hirsekorngrosse Hämorrhagien wahrnehmbar.

Der zweite Fall, wo ich Darmerscheinungen bei warmblütigen Thieren nach der Subcutanvergiftung auftreten sah, betrifft ein Meerschweinchen von 290 g, bei dem sich nach 6 mg binnen 4 Stunden complete Lähmung entwickelte. Die Section, welche in der fünften

Digitized by Google

Stunde gleich nach dem Tode vorgenommen wurde, ergab hämorrhagische Entzündung des Magens, Dünndarms und Blinddarms. Alle Plaques waren geschwellt, ebenso die mesenterialen Lymphdrüsen.

Ich habe vorhin bei den Froschversuchen keine Darmerscheinungen erwähnt, weil sie meist nicht vorhanden waren. Ich möchte anhangsweise hier bemerken, dass bei sehr langsamer, 6—10 Tage dauernder Vergiftung sie doch manchmal auftraten, und zwar in Form von multiplen hirsekorngrossen Hämorrhagien, welche sich aber niemals im Darmlumen, sondern stets unter der Darmserosa fanden. Ich habe dies so lange für Zufall gehalten, bis ich Stoffe der Saponingruppe fand, die auch bei Warmblütern den Darm namentlich dicht unter der Serosa und erst in zweiter Linie nach der Mucosa zu verändern. Von diesen werde ich später reden.

5. *Wirkung der entgifteten Quillajasäure, resp. des Saponins.*

Um die Wirkung der Barytbehandlung auf die Giftigkeit der Quillajasäure zu studiren, verfuhr ich in der Weise, dass ich die mehrmals mit einem Ueberschuss von Baryt eingedampfte, resp. gekochte Quillajasäure, deren Menge vorher bestimmt worden war, mit verdünnter Schwefelsäure bis zur schwach-sauren Reaction versetzte und dann abfiltrirte. Der Niederschlag wurde gewaschen, bis er auf Zusatz einiger weiteren Tropfen verdünnter Schwefelsäure nichts Organisches mehr abgab. Das die Quillajasäure enthaltende, jetzt natürlich stark sauer reagirende Filtrat wurde mit Soda neutralisirt, eventuell concentrirt und immer so viel davon einem Thiere ins Blut gespritzt, dass es auf active Quillajasäure berechnet die hundertfache tödtliche Dose ausmachte. Blieb das Thier dann ganz gesund, so bezeichnete ich das Präparat als ungiftig, obwohl es bei Zusatz zu verdünntem Blute meist noch eine schwache lösende Wirkung auf Blutkörperchen ausübte. Die Wirkung auf die Zunge war dann ebenfalls eine recht schwache.

Ganz dasselbe gilt nun von den beiden aus der Acetylverbindung regenerirten Saponinpräparaten, welche Stütz und ich dargestellt haben. Beide reizten die Nase kaum, die Zunge gar nicht, waren bei Injection ins Blut von Katzen und Hunden ungiftig, hatten aber doch noch auf Blutkörperchen eine schwach lösende Einwirkung.

Durch die Liebenswürdigkeit von Arthur Meyer war ich in Besitz zweier weiteren Originalpräparate von Saponin von Stütz gelangt, welche als „ganz rein“ und als „beinahe ganz rein“ bezeichnet waren. Ich weiss nicht, ob dieselben der Barytbehandlung unterzogen

Digitized by Google

waren. Jedenfalls liess sich nachweisen, dass das „ganz reine" ganz schwache und das „fast ganz reine" fast ebenso schwache Giftwirkungen entfaltete.

Ueber die Wirkungen des Saponins, welches ich von Guareschi bezog, kann ich mich dahin aussprechen, dass sie um etwa 30 Proc. schwächer waren als die der Quillajasäure.

Ich müsste jetzt eigentlich noch über die pharmakotherapeutischen Resultate, welche ich und andere Aerzte mit Quillajarinde erzielt haben, sprechen; doch spare ich dies auf für die Arbeit über Sapotoxin, welche demnächst als Dissertation des Herrn Pochorukow erscheinen wird und dann in diesem Archive zum Abdruck kommen soll.

Dorpat, December 1886.

Digitized by Google

XII.

Ueber die giftige Wirkung der chlorsauren Salze.

Von

F. Marchand

in Marburg.

(Fortsetzung von Bd. XXII. S. 201.)

Neue Versuche. A. An Hunden.

Erste Reihe. Einwirkung mehrfach wiederholter kleiner innerlicher Gaben von $NaClO_3$ in Lösung.[1])

VERSUCH I. *17 g $NaClO_3$ (1,8 pro Kilo) in 3 Dosen von 7, 5, 5 g in Zeit von 10 Stunden.*

Junger, ziemlich kräftiger, männlicher Bastardhund von 9,4 Kilo Gewicht. Hat am Abend vorher nur etwas Brod und Wasser erhalten.

17. Juni Morgens von 8—9 Uhr bekam er 7,0 g chlorsaures Natron (0,74 pro Kilo) in 100 ccm Wasser, welches er jedoch erst nach Zusatz von 1/4 Liter Milch nahm.

Um 9 Uhr Urin und Koth entleert.

Der Hund wurde sodann um 10 Uhr aufgebunden, die Arteria cruralis der einen Seite freigelegt und eine Glascanüle eingebunden. Der Hund verhielt sich im Ganzen ruhig, winselte zeitweise stärker und entleerte viel schaumigen Speichel; zeitweise trat starkes Zittern ein. Der Urin wurde sorgfältig aufgefangen.

---

1) Es erscheint mir zweckmässiger, die Protokolle der Versuche ziemlich ausführlich mitzutheilen, anstatt mich auf einen kurzen Auszug zu beschränken. Die grössere Objectivität der Darstellung möge der dadurch bedingten Weitläufigkeit zur Entschuldigung dienen.

Die Versuche konnten nur unter theilweise recht erschwerenden äusseren Umständen ausgeführt werden, durch welche auch die lange Verzögerung der Mittheilung, sowie mancher andere Mangel derselben bedingt wurde. Es lag mir zunächst daran, die Beantwortung einiger der in pathologischer Beziehung wichtigen Fragen zu erstreben, während der chemisch-pharmakologische Theil der Untersuchung mir ferner lag. Zur Bestimmung der Ausscheidung des Chlorates durch den Harn, welche mir für einige Versuche von besonderer Wichtigkeit war, hatte ich mich der freundlichen und sachverständigen Hülfe meines verehrten Collegen, Herrn Prof. E. Schmidt, zu erfreuen, welchem ich hierfür an dieser Stelle meinen aufrichtigen Dank abstatte.

Digitized by Google

11 h. 30 m. bis 2 h. 30 m. Stündlich eine Blutprobe ohne Veränderung.

Mit der Schlundsonde werden 5 g chlorsaures Natron in 60 Aqua gelöst eingeführt. Im Ganzen gleiches Verhalten, welches sich auch in der folgenden Zeit wenig änderte. Viel Speichel. Die Conjunctivalgefässe bleiben gleichmässig hellroth.

5 h. und 6 h. 5. und 6. Blutprobe, ohne merkliche Veränderung.

Nochmals 5 g chlorsaures Natron in Lösung (60 ccm).

Darauf musste der Versuch unterbrochen werden (6 h. 10 m.); der Hund schien, abgesehen von der Folge der langen Fesselung, wenig afficirt zu sein. Im Ganzen waren 310 ccm hellgelben, klaren Urins entleert worden.

9 h. Abends. Der Hund liegt ruhig im Kasten, scheint sich etwas unbehaglich zu fühlen. Farbenveränderung (bei Licht) nicht zu constatiren. Trinkt nicht.

11 h. In dem untergesetzten Gefässe fanden sich 90 ccm etwas trüben gelben Urins, welcher ein leichtes bräunliches Sediment absetzte. Dasselbe erwies sich später als Verunreinigung durch fäcale Beimischungen; der Urin war eiweissfrei. Die Gesammtmenge des entleerten unveränderten Urins seit Beginn des Versuches betrug somit 400 ccm.

18. Juni 6 h. Morgens. In der Schale unter dem Kasten eine kleine Quantität (95 ccm) dunkel grünlich-braun gefärbten Urins, der sehr trübe, in dicken Schichten ganz undurchsichtig war und viel körniges Sediment hatte. Gleichzeitig war aber eine geringe Menge dickbreiigen, dunkel schwärzlich-grünen Kothes entleert, durch welchen der Urin jedenfalls stark verunreinigt war. Die mikroskopische Untersuchung des grünlich-braunen Bodensatzes ergab fäcale Bestandtheile. Filtrirt hatte der Urin eine gelbbraune Farbe und liess in 1 cm dicker Schicht ohne Verdünnung eine schwache Andeutung der Hämoglobinstreifen, keine Absorption im Roth erkennen.

9 h. In der Schale (welche inzwischen, ebenso wie der Kasten, sorgfältig gereinigt war) fand sich eine Menge von 45 ccm dunkelrothbraunen, sehr trüben Urins. Derselbe ist in dicken Schichten fast schwarz, vollständig undurchsichtig, in dünnen Schichten rothbraun; er enthält reichliche Krystalle aus Tripelphosphaten und lässt auf dem Filter ein starkes braunes Sediment zurück. Der filtrirte Urin ist klar, lässt bei starker Verdünnung mit Wasser (2 Aqua auf 1 Urin) in 1 cm dicker Schicht keinen deutlichen Streifen im Roth, eine ziemlich diffuse Absorption im Grün erkennen; bei Zusatz von etwas Essigsäure entsteht ein Streifen im Roth (Hämatin), bei Zusatz von S-Ammon keine Oxyhämoglobinstreifen. Das Sediment bestand mikroskopisch aus sehr verschieden grossen gelbbräunlichen, Körnern und Tröpfchen-ähnlichen, vielfach mit einander verschmolzenen Gebilden in grosser Menge, welche sich bei Zusatz von Natronlauge allmählich auflösen.

Der Hund verhält sich ruhig, ist niedergeschlagen und scheint sehr matt zu sein. Die Schleimhäute, sowohl Conjunctiva als Mund- und Zungenschleimhaut sehr blass, nicht cyanotisch, Gefässe der Conjunctiva blassroth.

10 h. Eine Blutprobe von der Lippenschleimhaut, aus einem Ein-

Digitized by Google

stich entnommen, ist blassroth und lässt mikroskopisch die rothen Blutkörperchen grösstentheils wohl erhalten erkennen. Dazwischen finden sich indess zahlreiche kleine geschrumpfte, entfärbte und stark verkleinerte, zusammengefaltete oder solche mit kleinen abgeschnürten Kügelchen am Rande, ausserdem ziemlich zahlreiche farblose, blasse Ringe, welche hier und da ein Körnchen Farbstoff enthalten; ausserdem zahlreiche blasse Körnchen (Blutplättchen). Die farblosen Blutkörperchen erscheinen relativ zahlreich und unverändert.

11 h. 30 m. 30 ccm dunkel-rothbraunen Urins (in ein untergehaltenes Gefäss entleert), welcher ein starkes dunkelbraunes Sediment absetzt. Der Urin ist in dicker Schicht ganz undurchsichtig, bei stärkerer Verdünnung rothbraun. Spectroskopisch lässt der verdünnte Urin zwei deutliche Streifen im Grün erkennen, keine deutliche Absorption im Roth; bei Zusatz von S-Ammon entsteht der etwas verwaschene Streifen des reducirten Hämoglobin. (Auch am folgenden Tage waren die Hämoglobinstreifen noch erkennbar.) In dem frisch untersuchten Sediment finden sich neben denselben gelbbräunliche unregelmässige Tröpfchen und Körnchen, zahlreiche kleine säulenförmige Krystalle, welche sich unter dem Auge des Beobachters schnell vergrössern (Tripelphosphat).

12 h. Mittags. 2. Blutprobe; ziemlich von der gleichen Beschaffenheit wie die vorige, die farblosen Ringe vielleicht etwas weniger zahlreich. Eine Blutzählung mit dem Thoma-Zeiss'schen Apparat ergiebt 3240000 rothe Körperchen pro Cubikmillimeter.

1 h. 45 m. 3. Blutprobe; farblose Ringe noch immer vorhanden, wenn auch nicht sehr zahlreich.

6 h. — m. 4. Blutprobe; noch immer eine Anzahl entfärbter rother Blutkörperchen erkennbar, auch unregelmässig gestaltete Reste von solchen, wenn auch spärlich.

Im Laufe des Tages sind im Ganzen 170 ccm Urin entleert.

12. Juni Morgens 6 h. In der Schale unter dem Kasten 45 ccm dunkelschwarzbraunen Urins, der ziemlich reichliches braunes Sediment enthält. Schaum braun. In dünner Schicht ist die Farbe rothbraun, stärker mit Wasser verdünnt röthlich-gelbbraun, dennoch kein Streifen im Roth, sondern nur im Grün zwei schwache Hämoglobinstreifen.

7 h. 30 m. 45 ccm braunen Urins, ohne Sediment; Schaum gelb, ohne Verdünnung in 1 ccm dicker Schicht braungelb. Spectroskopisch keine deutliche Absorption mehr.

2 h. Blutprobe aus der Lippenschleimhaut enthält noch ziemlich vereinzelte farblose kleine Ringe, einzelne Körnchen, ziemlich zahlreiche kleine Zackenformen, von welchen sich kleine Kügelchen abschnüren.

Blutzählung ergiebt 2120000 Blutkörperchen pro Cubikmillimeter.

4 h. Eine geringe Menge dunkelbraungelben Urins (80 g). Der Hund ist anscheinend ganz erholt, frisst und trinkt auch wieder, während er gestern grosse Scheu vor Wasser hatte.

20. Juni. Am Vormittag 150 ccm leicht bräunlich-gelben Urins.

21. Juni. Urin noch immer bräunlich-gelb, spärlich.

Digitized by Google

Von Interesse ist das Verhalten der am 1. Versuchstage abgenommenen Blutproben. Dieselben blieben bei einer Temperatur von 10—12° stehen.

Nach 24 Stunden waren sämmtliche Proben noch dunkelroth, nach 2 × 24 Stunden etwas dunkler, aber nur Probe 5 (Nachmittags 5 h.) deutlich braun. Stark mit Wasser verdünnt zeigt diese Probe spectroskopisch sehr schwache Hämoglobinstreifen und einen schwachen, erst in etwas dickerer Schicht deutlich erkennbaren Streifen im Roth.

Nach 3 × 24 Stunden: Probe 1 (11 h. 30 m.) dunkelroth, ohne braune Beimischung.

Probe 2 (12 h. 30 m.) chocoladenbraun, bei starker Verdünnung röthlich-braun. Spectroskopisch: Dunkler Streifen im Roth, zwei Streifen im Grün.

Probe 3 (1 h. 30 m.) dunkelroth, mit bräunlichem Ton, stark verdünnt bräunlich-roth. Spectroskopisch: Dunkle Oxyhämoglobinstreifen; schwache Absorption im Roth.

Probe 4 (2 h. 30 m.) trübe, rothbraun, verdünnt bräunlich-roth. Starke Oxyhämoglobinstreifen, schwacher Streifen im Roth.

Probe 5 (5 h.) sepiafarbig, stark verdünnt gelbbraun. Deutlicher Streifen im Roth, ganz schwache Absorption im Grün, bei Zusatz von S-Ammon sofort dunkle Oxyhämoglobinstreifen, während der Streifen im Roth verschwindet und die Farbe roth wird.

Probe 6 (6 h.) war stark verdünnt worden, zeigt violette Farbe. Spectroskopisch: Reducirtes Hämoglobin.

Demnach können die Blutproben überhaupt nur wenig chlorsaures Natron enthalten haben, am meisten Nachmittags 5 h., 2½ Stunden nach der zweiten Dosis, etwas weniger um 12 h. 30 m., etwa 3½ Stunden nach der ersten Gabe, weniger um 1 h. 30 m. und um 2 h. 30 m., vor der Einführung der zweiten Dose. Die in der ersten Dose beigebrachte Chloralmenge musste demnach um diese Zeit bereits zum grössten Theil ausgeschieden sein. Eine stärkere Zunahme ist erst nach der dritten Gabe erfolgt, doch konnte hier leider keine Blutuntersuchung stattfinden. Probe 6 lässt wegen der starken Verdünnung kein sicheres Urtheil zu, doch ist anzunehmen, dass das Blut zu dieser Zeit noch Chlorat enthalten hat.

Das Ergebniss des Versuches war somit folgendes:

17 g chlorsaures Natron (1,8 pro Kilo), welche in 3 Dosen von 7, 5, 5 g im Laufe von 10 Stunden in reichlicher Flüssigkeit per os beigebracht wurden, hatten während dieser Zeit keine erkennbare Veränderung des Blutes zur Folge. Auch der Urin war unverändert, während des Tages klar, gelblich, eiweissfrei und reichlich.

Nach Einführung der dritten Dose erkrankte das Thier während des Abends oder der Nacht, so dass der Eintritt der Blutveränderung nicht constatirt werden konnte. Als Folge derselben wurde am nächsten Morgen und im Laufe des Tages ein spärlicher, sehr dunkler, durch veränderten Blutfarbstoff gefärbter und

Digitized by Google

mit sehr reichlichem Sediment aus veränderten Hämoglobinmassen versehener Urin entleert. Gleichzeitig konnte mikroskopisch ein sehr deutlicher Zerfall der rothen Blutkörperchen mit starker Verminderung derselben constatirt werden. Diese letztere nahm bis zum folgenden Tage noch zu, soweit dies durch einmalige Zählung festgestellt werden konnte. Auch die Reste entfärbter und in Zerfall begriffener rother Blutkörperchen liessen sich noch am nächstfolgenden Tage, wenn auch in geringer Menge nachweisen. Die Ausscheidung des veränderten und gelösten Farbstoffes war im Wesentlichen innerhalb 24 Stunden beendet; der später entleerte Urin war indess noch mehrere Tage hindurch bräunlich gefärbt.

Störungen von Seiten der Verdauungsorgane waren nicht vorhanden. Die Intoxication muss in diesem Falle als eine nur mässige bezeichnet werden, welche hauptsächlich durch die dritte Dose von 5 g des Salzes hervorgerufen wurde, die sich zu dem noch in Circulation befindlichen Rest der vorhergehenden Dosen hinzu addirte.

Um den Einfluss einer geringeren oder grösseren Concentration der Salzlösung bei der Einführung per os zu prüfen, wurde im folgenden Versuche eine möglichst geringe Menge Wasser zur Lösung benutzt.

Versuch II. *25 g $NaClO_3$ (2,7 pro Kilo) in 5 Dosen von 7, 5, 5, 3, 5 g in Zeit von 9 Stunden.*

Derselbe Hund, welcher sich inzwischen bis auf mässige Anämie erholt hat, erhält am 13. Juni Morgens 9 h. 30 m. 7 g Natr. chlor. in 22 ccm Aqua mit der Schlundsonde. Der Versuch wurde sodann in derselben Weise ausgeführt, wie der vorhergehende.

Vor Beginn des Versuches reichliche Entleerung von dunkelbraunem, dünnbreiigem Koth und 90 ccm bräunlich-gelben Urins (D 1045).

11 h. 30 m. bis 2 h. 30 m. 4 Blutproben, ohne Veränderung.

12 h. 30 m. und 2 h. 30 m. Je 5 g Natr. chlor. in 12 ccm Aqua.

3 h. 15 m. 90 ccm Urin, bald darauf noch 140 ccm Urin von hellgelber Farbe und 1035 specifischem Gewicht.

3 h. 30 m. 5. Blutprobe. Mikroskopische Untersuchung zeigt wenig Veränderung, die Blutkörperchen sehen, ebenso wie in den früheren Proben, etwas gequollen aus und haben zum grossen Theil die Neigung, sogenannte Kappenformen zu bilden, welche zwischen den sich bildenden Geldrollen einzeln herumliegen.

Der Hund hat sich bisher ziemlich ruhig verhalten, er leckt viel, winselt etwas, scheint Durst zu haben. Conjunctiva sehr blass. Schenkelarterie pulsirt gut, ist aber wenig gefüllt.

5 h. 30 m. 3 g Natr. chlor. in wenig Wasser gelöst; ein Theil ging jedoch verloren.

Digitized by Google

6. Blutprobe. Nicht merklich dunkler. Mikroskopisch derselbe Befund.

6 h. 20 m. Noch 5 g Natr. chlor. mit 12 ccm Aqua. Der Hund leckt viel, ist sonst ruhig; im Abdomen viel gurrende Geräusche, starke fühlbare, z. Th. sichtbare peristaltische Bewegungen.

6 h. 30 m. 7. Blutprobe. Mikroskopisch im Ganzen ebenso, namentlich keine entfärbten Ringe. Gezackte und gefaltete Körperchen nicht zahlreicher als in den vorhergehenden Proben.

7 h. Etwa 25 ccm hellgelben Urins. Hund verhält sich ruhig, winselt etwas. Zunge blass, ohne wahrnehmbare Verfärbung; die Venen etwas bläulich.

7 h. 30 m. 8. Blutprobe. Etwas dunkler roth, wird beim Schlagen nicht vollständig hell. Mikroskopisch ebenso wie 7. Blutprobe.

100 ccm klaren gelben Urins; Hund winselt, liegt aber ruhig.

7 h. 45 m. 9. Blutprobe. Merklich dunkler roth als Nr. 8 und beim Schlagen nicht heller. Spectroskopisch: In starker Verdünnung zwei dunkle Oxyhämoglobinstreifen; in dicker Schicht, in welcher das Spectrum bis auf das Roth vollständig absorbirt ist, ein ganz schwacher Streifen im Roth.

8 h. 15 m. 10. Blutprobe. Dunkler braunroth, röthet sich nicht an der Luft. Mikroskopisch keine auffallende Veränderung.

Spectroskopisch in dicker Schicht deutlicher Streifen im Roth, das übrige Spectrum verdunkelt.

8 h. 30 m. 11. Blutprobe. Ebenso. Mikroskopisch sehr zahlreiche gefaltete Körperchen.

Der Hund ist matt, schläfrig. Athem nicht beschleunigt.

9 h. — m. 12. Blutprobe. Ebenso. (Farbe bei Licht nicht genau festzustellen.) Spectroskopisches Verhalten ebenso wie bei Nr. 11.

9 h. 15 m. 90 ccm graugelben Urins (bei Tage leicht grünlich schimmernd).

9 h. 30 m. 13. Blutprobe. Dunkel. Mikroskopisch: Sehr zahlreiche stark gefaltete und kappenförmige Körperchen zwischen den sich bildenden Geldrollen.

9 h. 45 m. 14. Blutprobe. Spectroskopisches Verhalten ebenso wie bisher.

Um 10 h. Abends musste der Versuch abgebrochen werden. Der Hund war ziemlich schwach und matt, hielt sich aber ganz gut auf den Beinen, wollte nicht trinken und legte sich in die Ecke seines Käfigs.

Da das Thier bereits vorher anämisch war, so war es auch wohl durch die zahlreichen Blutproben stärker afficirt, als ein vollkommen gesundes, indess wurde jedesmal nur möglichst wenig Blut, meist nur 2—3 ccm entnommen, so dass die ganze Blutmenge, einschliesslich des geringen Verlustes, etwa 50—60 ccm betrug.

Seit Beginn hatte der Hund circa 450 ccm Urin entleert, im Laufe des Tages aber ausser der sehr geringen Menge der Salzlösung kein Wasser erhalten.

24. Juni. Morgens 6 h. 30 m. fand sich im Käfig etwas Koth von hellerer Farbe als gestern, ausserdem Erbrochenes, und zwar einige

Digitized by Google

Fleischklumpen und verdaute Reste, welche vom 22. Juni Abends herrührten. In dem untergestellten Gefäss fanden sich 65 ccm (nicht verunreinigten) in dicker Schicht undurchsichtigen dunkelbraunen, in dünner Schicht klaren, dunkelbräunlich-gelben Urins von 1053 specifischem Gewicht.

Der Urin zeigt spectroskopisch keine charakteristische Erscheinung, nur diffuse Verdunkelung des Spectrum.

Der Hund war Morgens anscheinend ziemlich erholt, ging aus dem Käfig, schleifte aber stark die Hinterbeine. Um 9 h. war er traurig, lag zusammengekauert im Käfig und nahm kein Wasser an. Im Laufe des Vormittags nur noch einige Cubikcentimeter dunkelgefärbten, etwas verunreinigten Urins. Mundschleimhaut und Conjunctiva sehr blass.

11 h. Blutprobe aus der Lippenschleimhaut, ausserordentlich blassroth, sehr dünn. Mikroskopische Untersuchung: Blutkörperchen sehr wenig zahlreich, die farblosen relativ vermehrt. Etwas unregelmässige Geldrollenbildung, dazwischen sehr zahlreiche, unregelmässig gestaltete Körperchen, mit Faltenbildung, von verschiedener Grösse; es kommen auch solche vor mit feinen Ausläufern, mit kleinen abgeschnürten Kügelchen, nur sehr spärliche ganz entfärbte Ringe. Im Ganzen hat das Blut das Aussehen wie bei perniciöser Anämie.

12 h. 30 m. Hund sehr matt; Hinterbeine sehr schwach, wie gelähmt. Blutprobe aus der Lippenschleimhaut; mikroskopisch im Ganzen ebenso, zahlreiche Mikrocyten und sehr unregelmässig gestaltete Körperchen.

4 h. 30 m. Blutprobe. Ausser den übrigen Formen auch spärlicher entfärbte Ringe, besonders bei Zusatz von schwacher Jodlösung deutlich. Der Hund ist sehr schwach, kann sich nicht auf die Hinterbeine stützen.

7 h. Abends. 60 ccm ziemlich klaren, gelbbraunen Urins, ohne Sediment.

Die Urinmenge des ganzen Tages betrug circa 130 ccm.

25. Juni. Morgens 25 ccm Urin von dunkelbrauner Farbe, wie sehr dunkles Bier. Der Hund ist sehr matt, liegt zusammengekauert, nimmt weder Nahrung noch Wasser. Die Wunde sieht schlecht aus.

Nachmittags. Hund sehr schwach, bleibt ruhig zusammengekauert; er ist stark abgemagert, Schleimhaut sehr blass, nicht ikterisch. Gesammte Urinmenge 25 ccm. Kein Urin mehr. Durch die schlaffen Bauchdecken ist in der linken Seite undeutlich die Milz zu palpiren, welche geschwollen zu sein scheint.

26. Juni. Im Ganzen dasselbe Verhalten; der Hund ist sehr matt. Das Aussehen der Wunde hat sich verschlechtert, weswegen ein Jodoformtampon eingelegt wird. Der Hund nimmt noch keine Nahrung und trinkt sehr wenig. Gewicht des Hundes 7,78 k. Temperatur in ano 37,1°.

Heute Morgen circa 15 ccm Urin von derselben Farbe wie gestern; derselbe färbt weisse Leinwand stark gelb, enthält kaum nachweisbare Mengen Eiweiss und giebt Gallenfarbstoffreaction.

11 h. Blutprobe aus der Lippenschleimhaut; rothe Blutkörperchen sehr wenig zahlreich, viele sind gefaltet, jedoch weder entfärbte Ringe, noch Mikrocyten.

Digitized by Google

Abends. 38 ccm Urin derselben Beschaffenheit; im Laufe des Tages im Ganzen 53 ccm.

27. Juni. Morgens 25 ccm Urin von derselben dunkelbraunen Farbe. Der Hund zeigt heute eine sehr intensive Verstopfung der Nase durch eingedicktes Secret (Jodoformschnupfen?). Er athmet langsam und schwer, durchschnittlich 10 mal in der Minute, mit langer Inspiration und kurzer blasender, zuweilen hustenähnlicher Exspiration. Der Hund scheint sich sehr unbehaglich zu fühlen, hat viel Durst und trinkt mehr Wasser, nimmt keine Nahrung.

9 h. Abends. In der Schale 50 ccm dunkelbraunen Urins. Gesammtmenge 75 ccm.

28. Juni. Athem besser. Dagegen wird heute eine starke Schwellung des rechten Hinterfusses bis zur Mitte des Unterschenkels beobachtet; eine Stelle des letzteren ist haarlos, feucht, augenscheinlich gangränös; die ganze geschwollene Partie des Beines fühlt sich kühl an und lässt deutliches Emphysemknistern wahrnehmen. Der Hund äussert keine Schmerzen. Nachmittags ist die Schwellung stärker geworden, hauptsächlich durch Gasentwicklung; auch eine Stelle an der unteren Hälfte des linken Unterschenkels ist leicht angeschwollen und knistert. Die Unterbindungswunde am rechten Bein ist mit guten Granulationen bedeckt und sehr verkleinert, die des linken Beines seit Application des Jodoforms ebenfalls gereinigt und granulirend. Temperatur in ano 40,3°.

Nachmittags 5 h. wurde der Hund durch Schlag auf den Kopf und Durchschneidung des verlängerten Marks getödtet, wobei sehr reichlich Blut von dunkler Farbe (Erstickungsblut) abfloss.

Bei der sofort vorgenommenen Section fanden sich infolge dessen sämmtliche Organe sehr anämisch, blass, ohne abnorme Färbung (abgesehen von Leber und Milz). Namentlich fand sich keine Spur eines allgemeinen Icterus, auch die Conjunctiva bulbi hatte nur einen höchst schwachen gelblichen Schimmer angenommen. Die Lungen sehr blass, sonst durchaus normal; Herz noch mit Blut gefüllt, schlaff, Musculatur ohne Spur von Verfettung. Die Milz nicht besonders gross, aber derb und auffallend dunkelbraun im Vergleich mit der Blässe der übrigen Organe, Pulpa auf dem Durchschnitt sehr dunkelbraunroth, Follikel gross, weisslich, etwas hervortretend. Die Leber zeigt eine sehr auffällige intensiv gelbbraune, deutlich ikterische Färbung mit deutlicher Läppchenzeichnung; die Peripherie der Läppchen ist heller, gelblich, das Centrum mehr grünlich-braun, stellenweise finden sich etwas mehr verwaschene, röthlich-braune Partien, an anderen Stellen stärker gelbliche Fleckchen; im Grossen und Ganzen ist die Farbe des Organs gleichmässig. Die Gallenblase ist stark gefüllt mit dunkel goldbrauner Galle, welche etwas körniges Sediment absetzt. Beide Nieren sehr blass, Rinde hell gelblichbraun, Marksubstanz äusserst blass, ohne Spur dunkler Streifen. In der Blase einige Tropfen Urin. Der Magen, sowie der ganze Dünndarm vollständig leer, Schleimhaut überall blass, ohne Spur von Veränderung, Ulceration, Hämorrhagien, Erosion oder dergleichen. Dagegen ist der Dünndarm mit einem ungleichmässigen, stellenweise besonders reichlichen Ueberzug von dunkel braungelber Galle bedeckt; der ganze Dick-

Digitized by Google

darm mit stark galliggefärbten Fäcalmassen gefüllt. — Das Unterhautgewebe des rechten Hinterbeines mit reichlichem (brennbarem) Gas infiltrirt, schmutzig-röthlich und stark ödematös, das Periost am unteren Theil der Tibia in einer Ausdehnung von mehreren Centimetern durch übelriechenden bräunlich-rothen Eiter abgehoben, verdickt, an der Innenfläche geröthet. Lymphdrüsen in der Inguinalgegend stark geschwollen; die zu denselben ziehenden Lymphgefässe erweitert, mit klarer, gelblicher Lymphe mit einzelnen Gasblasen gefüllt; die Schenkelvene enthält einen bis zur Vena cava hinauf reichenden, noch nicht mit der Wandung verbundenen bräunlich-rothen Thrombus von ziemlich derber Beschaffenheit. Am linken Bein ist das Periost der Tibia an der entsprechenden Stelle in geringer Ausdehnung ebenfalls abgehoben, die Umgebung etwas infiltrirt. In der Flüssigkeit im Bindegewebe sind sehr reichliche „Bacillen des malignen Oedems“ nachweisbar.

Stücke der Leber, Milz, Nieren wurden in 6proc. erwärmter Sublimatlösung, in Flemming'scher Lösung, Osmiumsäure, Müller'scher Flüssigkeit und in starkem Alkohol sofort nach dem Tode conservirt.

Von dem Ergebnisse der frischen Untersuchung ist eine ziemlich starke Anhäufung kleiner Fetttröpfchen in der Peripherie der Leberacini, ganz besonders aber eine exquisite Füllung der Gallencapillaren hauptsächlich in den centralen Theilen der Läppchen mit goldgelben Gallenfarbstoffmassen hervorzuheben; diese Füllung war an ausgedehnten Theilen der Läppchen so vollständig, wie eine wohlgelungene künstliche Injection. Die Milzpulpa enthielt durchweg dicht gedrängte Zellen mit rostgelben Pigmentkörnchen, durch welche zum grossen Theil die dunkelbraunrothe Farbe erklärt wurde. Die Nieren zeigten bei der frischen Untersuchung, abgesehen von mässiger Fettanhäufung in den Epithelien der graden Kanälchen, keine auffällige Veränderung.

Die genauere Untersuchung der gehärteten Präparate ergab im Wesentlichen Folgendes: Schnitte der in Sublimat, dann in Alkohol gehärteten Stückchen der Leber zeigen die mit Gallenfarbstoff gefüllten und erweiterten Gallencapillaren in schönster Weise; der ursprünglich goldgelbe Gallenfarbstoff ist unter dem Einflusse des Sublimats smaragdgrün geworden; nach etwas längerer Aufbewahrung in Alkohol hat sich der grüne Inhalt, welcher anfangs die Gallencapillaren ganz ausfüllte, etwas von der zarten Wandung zurückgezogen, so dass zwischen der letzteren und dem Inhalt ein schmaler heller Raum entstanden ist, welcher sich von der durch Safranin blassröthlich gefärbten Substanz der Leberzellen sehr deutlich abhebt.

Die Gallencapillaren entsprechen sonst, abgesehen von ihrer Erweiterung, ganz dem normalen Verhalten, namentlich fehlen die stärkeren Ektasien und die dieselben ausfüllenden unregelmässig kolbigen und klumpigen Massen, welche bei schwerer Gallenstauung durch Verschluss der Gallenwege so häufig vorkommen. Kleine Anschwellungen finden sich nur an den Knotenpunkten. Das Bild stimmt ganz mit dem von Afanassiew bei Vergiftung durch Toluylendiamin gefundenen überein; doch kann ich mich nicht von dem Vorhandensein kleiner, sich bis in die Zellen selbst erstreckender Fortsätze der Gallencapillaren überzeugen, viel-

Digitized by Google

mehr erkläre ich mir die kleinen seitlichen Fortsätze, welche zuweilen einen solchen Eindruck machen, als kleine durch den Schnitt abgetrennte Theile des Netzes, wovon man sich deutlich an sehr feinen Durchschnitten überzeugen kann. Indess spricht dies nicht gegen das wirkliche Vorhandensein solcher feinen Fortsätze, welche ja auch von Anderen unter normalen Verhältnissen gefunden worden sind (Kupffer, Pflüger[1]). Die Kerne haben sämmtlich gute Färbungen angenommen; Zeichen des Zerfalls und Kerntheilungsfiguren habe ich nicht beobachtet. Das Protoplasma der Zellen lässt vielfach kleine, den Fetttröpfchen entsprechende helle Räume erkennen. Besonders bemerkenswerth ist das Vorhandensein sehr zahlreicher Pigmenthäufchen von röthlich-brauner Farbe, welche zweifellos in den Capillargefässen selbst sitzen und dieselben stellenweise vollständig verstopfen. Zwischen ihnen und den Leberzellen ist die Capillarwand erkennbar. Das Pigment bildet meistens rundliche Körner von verschiedener Grösse, welche zu grösseren Ballen vereinigt und allem Anschein nach an zellige Elemente gebunden sind. Dafür spricht das Vorhandensein eines gefärbten rundlichen Kernes inmitten des Pigmenthäufchens. In vielen derselben sind jedoch Kerne nicht erkennbar.

Die Nieren liessen an gehärteten und mit Hämatoxylin-Eosion gefärbten Präparaten sehr charakteristische Veränderungen erkennen, welche jedenfalls auf die vorher überstandene starke Hämoglobinurie zurückzuführen waren. Ein grosser Theil der gewundenen Kanälchen ist nämlich durch eigenthümliche in Zerfall begriffene Zellen ausgezeichnet, welche sehr unregelmässig gegen das Lumen abgegrenzt und dabei sämmtlich kernlos sind. Diese Stellen sind über die Rindensubstanz ziemlich weit verbreitet, während dazwischen Theile mit vollkommen wohl erhaltenen Epithelzellen sichtbar sind.

Ausscheidungen in den Kanälchen oder in den Kapseln der Glomeruli, oder interstitielle Veränderungen, sowie Erscheinungen, welche auf eine Regeneration hindeuteten, sind nicht vorhanden. Die erwähnten Epithelveränderungen machen durchaus den Eindruck einer Zertrümmerung der Zellen; an manchen Stellen sind diese in ein unregelmässig körniges Netzwerk umgewandelt, in welchem zuweilen noch ein blassgefärbter Kern erkennbar ist. An anderen Stellen ist der Zusammenhang dieses Netzwerkes so gelockert, dass nur noch unregelmässig gestaltete Fortsätze in das Lumen der Kanälchen hineinragen. An den unmittelbar danebenliegenden Stellen ist die Beschaffenheit der Zellen und die Färbung der Kerne durchaus unverändert, so besonders an den geraden Kanälchen.

Schnitte der Milz lassen, ebenso wie die frischen Präparate, sehr verbreitete rostbraune Pigmenthäufchen in der Pulpa erkennen, welche theilweise deutlich an Zellen gebunden sind.

Das Verhalten der Blutproben im Laufe der nächsten Tage.

Die Proben waren sämmtlich unmittelbar nach der Entnahme durch Schlagen defibrinirt und dann in sorgfältig ausgetrockneten Reagens-

1) Heidenhain, Physiologie der Absonderung in Hermann's Handbuch der Physiologie. Bd. V. S. 226.

Digitized by Google

gläsern aufgestellt. Am 24. Juni Morgens haben sich in sämmtlichen Proben die rothen Blutkörperchen vollständig abgesetzt, so dass das Serum rein darübersteht; dasselbe beträgt in der ersten Probe ungefähr die Hälfte des Volums, in den übrigen Proben fortlaufend mehr, bis zu zwei Drittel. Das Serum zeigt in allen Proben, auch in der letzten, eine rein weissliche Farbe, etwas trübe Beschaffenheit, höchstens an der Grenze der rothen Blutkörperchen tritt ein schwach-röthlicher Schimmer auf (und zwar besonders in der ersten, jetzt 24 Stunden alten Probe). Diese Farbe des Serums ist somit der sichere Beweis, dass eine Lösung von rothen Blutkörperchen auch in der Zeit, in welcher die Blutveränderung spectroskopisch bereits deutlich nachweisbar war, noch nicht eingetreten war. (Die Lufttemperatur war ziemlich kühl.) Die Farbe der Blutproben ist im Allgemeinen dunkler, dunkelroth, wie venöses Blut, dieselben werden indess beim Schlagen nicht mehr vollständig hellroth; die späteren Proben sind deutlich braunroth und werden beim Schlagen gar nicht heller.

Sämmtliche Proben zeigen wie gestern in dünner Schicht (1 cm) dunkle Hämoglobinstreifen, keine erkennbare Absorption im Roth, in dicker Schicht (5 cm) vollständige Absorption bis auf Roth. Nr. 8 zeigt im Roth eine kaum merkliche Absorption, Nr. 9 einen schwachen, aber deutlichen Streifen, die folgenden einen zunehmend dunkleren Streifen im Roth. Die früheren Proben lassen den Streifen im Roth noch nicht erkennen, somit ist das spectroskopische Verhalten seit gestern nur sehr wenig verändert.

25. Juni Vormittags 11 h. Alle Proben sind dunkler geworden; die ersten noch deutlich rothbraun, die folgenden allmählich dunkler, bis chocoladenbraun, doch nicht ganz sepiafarbig.

Nr. 4 zeigt in dicker Schicht eine ganz schwache Andeutung eines Streifens im Roth, Nr. 6 einen etwas deutlicheren, Nr. 7 einen deutlichen Streifen im Roth. Nr. 8 ist in dünner Schicht gelblichroth, mit schwachen Hämoglobinstreifen, in dicker Schicht ist ein dunkler Streifen im Roth sichtbar. Nr. 9—14 lassen bei starker Verdünnung einen sehr verwaschenen Streifen bei D erkennen, den zweiten Oxyhämoglobinstreifen fast gar nicht; in dicker Schicht ist das Spectrum bis auf Roth absorbirt, darin dunkler Streifen.

26. Juni Vormittags 11 h. Nr. 1, 3, 7—14 dunkelbraun, nur noch schwache Spuren der Oxyhämoglobinstreifen, dunkler Streifen im Roth; Nr. 6 Hämoglobinstreifen etwas stärker. Nr. 2 und 4 mehr rothbraun; Streifen in Roth schwächer.

Die Methämoglobinbildung war also am stärksten in denjenigen Proben, in welchen dieselbe bereits unmittelbar nach der Entnahme constatirt worden war. Am Geringsten scheint der Gehalt an Chlorat in den Proben 2 und 4 gewesen zu sein, d. h. unmittelbar vor der Einführung der zweiten und der dritten Gabe. Es muss also um diese Zeit bereits ein grösserer Theil des eingeführten Salzes ausgeschieden worden sein. Eine deutliche Steigerung tritt erst nach der vierten Gabe des Salzes (im Ganzen 20 g), eine noch stärkere nach der fünften Gabe (25 g) ein. Eine Stunde nach dieser war die dunklere Färbung bereits in dem frisch aus der Arterie strömenden Blute zweifellos erkennbar.

Digitized by Google

Das Verhalten des Urins.

Der Urin war stets deutlich sauer und behielt diese Reaction (bei einfachem Watteverschluss) mehrere Tage hindurch unverändert.

Die einzelnen Proben (Nr. 1 am 24. Juni Morgens, Nr. 2 am 25. Morgens, Nr. 3 am 26. Abends, Nr. 4 am 27. Morgens, Nr. 5 am 27. Abends, Nr. 6 am 28. Morgens, Nr. 7. am 28. Abends) verhielten sich folgendermaassen:

Nr. 1, 24. Juni, 130 ccm. Farbe röthlich-gelbbraun, Schaum fast rein weiss; sehr schwache Gallenfarbstoffreaction.

Nr. 2, 25. Juni, 25 ccm. Ebenso.

Nr. 3, 26. Juni, 53 ccm. Farbe mehr gelbbraun; schäumt sehr wenig beim Schütteln, Schaum etwas gelblich. Deutliche Gallenfarbstoffreaction.

Nr. 4, 27. Juni Morgens, 25 ccm. Gelbbraun; Schaum reichlicher, intensiv gelb. Stärkere Gallenfarbstoffreaction.

Nr. 5, 27. Juni Abends, 50 ccm. Ebenso. Schaum intensiv gelb. Stärkere Gallenfarbstoffreaction.

Nr. 6, 28. Juni Morgens. Schäumt sehr stark mit intensiv gelber Farbe. Stärkere Gallenfarbstoffreaction.

Nr. 7, 28. Juni Abends. Ebenso. Stärkere Gallenfarbstoffreaction.

(Die Gmelin'sche Probe wurde [mit der Modification von O. Rosenbach] der Gleichmässigkeit wegen so angestellt, dass von jeder Urinprobe 20 ccm durch ziemlich gleichgrosse Filter gegossen wurden, sodann wurden die noch feuchten Filter nebeneinander auf weisse Unterlage gelegt und in der Mitte mit einem Tropfen unreiner Salpetersäure befeuchtet. Man erhielt auf diese Weise eine fortlaufende Scala. Die Farbe des ersten Filters war blassgelblich, die des letzten intensiv orangegelb. Die Salpetersäure brachte auf dem ersten Filter eine blassröthliche Färbung mit äusserst schwachem, erst allmählich hervortretenden Färbenring hervor, bei den späteren eine schöne Rosafarbe mit einem intensiveren, bei den letzten sehr breiten bläulich-grünen Ring.)

Beim Erhitzen mit Salzsäure wurden die Proben 2—7 dunkel, grünlich-schwarz (ebenso mit Salzsäure und Chlorwasser), wobei sich auf dem Filter ein blauschwarzes, zuweilen dunkelblaues Pulver absetzte, am stärksten bei Nr. 2, jedoch ebenfalls noch sehr intensiv bei Nr. 7. Ein getrocknetes Filter Nr. 2 im Reagensglas erhitzt, lieferte rothe Dämpfe. Nr. 1 wurde bei Zusatz starker Salzsäure blassgelblich, auch beim Erwärmen vorübergehend grünlich, dann hellgelblich; die Entfärbung ist auf den Gehalt an Chlorat zu beziehen.

Der Harn enthielt offenbar neben dem braunen Farbstoff und dem davon verschiedenen Gallenfarbstoff sehr reichlich Indican.

Eine Urinprobe nach der Ausfällung des Farbstoffes durch essigsaures Blei mit starker Salzsäure und etwas Chlorwasser, sodann mit Chloroform geschüttelt, theilte dem letzteren eine tiefblaue Farbe mit.

Eine Probe des Urins Nr. 7 mit einer Spur Rohrzucker versetzt, gab nach Betupfen eines damit getränkten Filters mit concentrirter Schwefelsäure eine violette Färbung (Gallensäuren).

Digitized by Google

Ergebniss. 25 g $NaClO_3$, in Zeit von 9 Stunden in 5 Dosen innerlich in sehr wenig Wasser gegeben, hatten reichliche Urinentleerung und relativ geringe Vergiftungserscheinungen zur Folge. Der Eintritt der Methämoglobinbildung im Blute konnte mit Sicherheit sowohl an der mit blossem Auge sichtbaren Verfärbung des frisch entleerten Blutes, als auch spectroskopisch etwa 1—1½ Stunden nach der Einführung der letzten Gabe constatirt und dann, noch intensiver, 2 Stunden hindurch bis zur Beendigung des Versuchs beobachtet werden. Mikroskopisch war im Laufe des ersten Tages nur ein auffallender Reichthum an unregelmässig gestalteten, faltigen Blutkörperchen, jedenfalls aber auch nach Eintritt der Methämoglobinbildung keine Lösung der rothen Körperchen nachweisbar. Das Fehlen einer solchen wurde überdies durch die Abscheidung eines farblosen Serums aus den methämoglobinhaltigen Proben bestätigt. Entfärbte und in Lösung begriffene rothe Blutkörperchen fanden sich erst im Laufe des folgenden Tages, jedoch nur in geringer Anzahl.

Damit im Einklang steht die ziemlich geringe Ausscheidung eines bräunlichen Farbstoffes durch den Urin, welche bereits am Abend des ersten Versuchstages begann und sich über mehrere Tage erstreckte. Obwohl Oxyhämoglobin in dem dunkel gefärbten Urin auszuschliessen und Methämoglobin spectroskopisch nicht nachgewiesen werden konnte, so darf dennoch mit Rücksicht auf den Methämoglobingehalt des Blutes und die stattgehabte Zerstörung rother Blutkörperchen mit Sicherheit angenommen werden, dass die braune Harnfarbe anfangs grösstentheils, später noch theilweise durch veränderten Blutfarbstoff (Methämoglobin oder Hämatin) hervorgerufen war, während neben demselben ein allmählich bis zur Tödtung am 5. Tage zunehmender Gehalt an Gallenfarbstoff auftrat.

Als hauptsächlich wichtige, durch die Section nachgewiesene Organveränderungen sind exquisiter Icterus der Leber ohne allgemeinen Icterus, starke Pigmentirung der Milzpulpa, ferner die Kernlosigkeit und der Zerfall der Epithelzellen in einem Theil der gewundenen Kanälchen der Nieren, offenbar als Folge der überstandenen Hämoglobinurie, hervorzuheben. Dagegen fehlte jede Spur einer Magendarmaffection. Dass es sich nicht im Entferntesten um einen Stauungsicterus infolge einer Gastroenteritis gehandelt haben kann geht, abgesehen von dem gänzlichen Fehlen einer solchen, aus dem vollständig freien, sogar sehr reichlichen Abfluss der Galle in den Darm zur Genüge hervor. Dass ein erheblicher Milztumor nicht vor-

Digitized by Google

handen war, ist bei der Dauer des Versuchs und dem relativ geringen Zerfall rother Blutkörperchen nicht auffallend. Dagegen wies der reichliche Gehalt der Milzpulpa an Blutpigment mit Sicherheit auf eine vorher stattgehabte massenhafte Anhäufung von Zerfallsproducten rother Blutkörperchen hin. Eine etwaige Erklärung dieses Befundes als zufällige Erscheinung ist bei einem vorher gesunden, ganz jungen Hunde nicht wohl denkbar.

Das Ergebniss dieses Versuchs wich in auffallender Weise von dem unmittelbar vorhergehenden an demselben Thiere ab. Denn obwohl bei diesem die Gesammtmenge des eingeführten Salzes erheblich geringer und der Zeitraum zwischen den Einzeldosen grösser gewesen war, war die Folge der Vergiftung, namentlich die Lösung der rothen Blutkörperchen und die Ausscheidung des gelösten Blutfarbstoffes sehr viel stärker, als in dem Versuch II, in welchem noch dazu eine sehr concentrirte Salzlösung eingeführt worden war. Wir werden später auf die muthmaassliche Erklärung dieser Differenz zurückkommen.

Der Versuch erlitt eine unliebsame Complication durch die infolge der langen Fesselung eingetretene Druckgangrän der Hinterextremitäten, welche am 5. Tage, durch nachträgliche Infection von der Druckstelle aus, sich zu emphysematösem Brande entwickelte. Indess kann diesem kein Einfluss auf die so charakteristische Veränderung der Milz und Leber zugeschrieben werden, um so weniger, als das Thier sehr bald nach dem Eintritt der Gangrän getödtet wurde. Beiläufig sei noch auf die eigenthümliche Erscheinung einer sehr intensiven Rhinitis hingewiesen, für deren Erklärung wohl nur die vorübergehende Jodoformapplication heranzuziehen ist, wenn auch ein ähnlicher Zustand beim Menschen unter dem Einfluss des Jodoforms meines Wissens nicht bekannt ist.

Zweite Reihe. Einwirkung einmaliger innerlicher Gaben von $NaClO_3$ in Substanz.

Versuch III. *8,1 g $NaClO_3$ (0,8 pro Kilo) auf einmal.*

Weiblicher Hund von 10,1 Kilo erhält am 14. Juli Morgens 5 h. 35 m. 8,1 g Natr. chlor. (0,8 pro Kilo) mit 70 g gehacktem Fleisch gemischt, welches er ohne Zögern frass. (Am Tage vorher kein Fleisch, nur etwas Brod.) Während der Nacht waren 400 ccm gelben Urins entleert worden. Im Laufe des Morgens vollkommen normales Verhalten.

11 h. 30 m. Vormittags wurde unter leichter Narkose eine Canüle in die linke Art. femor. eingeführt. Während der Operation 250 ccm klaren hellgelben Urins von 1035 specifischem Gewicht. (Eine kleine Quantität,

Digitized by Google

höchstens 10 ccm ging verloren.) 1 h. 15—16 Respirationen; 100—108 Pulse.

Um 12 h., 1 h., 2 h. 15 m., 4 h. 15 m. je eine Blutprobe, vollkommen ohne Veränderung. Der Versuch wurde abgebrochen.

Der Hund verhielt sich vollkommen normal. Im Laufe des Tages kein Urin. Der Hund nahm Fleisch mit vollständigem Appetit, trank jedoch kein Wasser, was er auch an den vorhergehenden Tagen nicht genommen hatte.

15. Juli. Während des Tages kein Urin, sonst keine Veränderung.

16. Juli. Im Laufe des Tages 420 ccm dunkelgelben Urins; die Wunde sieht gut aus, ist in Verheilung begriffen. Der Hund ist andauernd vollkommen munter.

Verhalten der Blutproben. Am 15. Juli Vormittags. Probe 1 etwas dunkler braunroth, wird beim Schütteln mit Luft nicht heller, zeigt aber spectroskopisch auch in dicker Schicht bei Verdünnung von 1 : 30, selbst 1 : 15 keine Veränderung, keine Andeutung eines Streifens im Roth. Die übrigen Proben sind bis auf etwas dunklere Farbe ganz unverändert. Am 16. Juli war Probe 1 noch immer deutlich roth, ziemlich lackfarbig, wie dunkler Kirschsaft; spectroskopisch keine Veränderung, die übrigen Proben kaum verändert (die Blutproben hatten im Zimmer bei einer Temperatur von 15—20 ° C. gestanden). Nach diesem Verhalten konnte das Blut höchstens um 12 Uhr Mittags noch eine Spur chlorsaures Na enthalten haben.

Ergebniss: 0,8 g $NaClO_3$ pro Kilo auf einmal in Substanz gegeben, haben weder eine Veränderung des Blutes noch des Urins, noch sonstige Störungen zur Folge.

Versuch IV. *10,0 g $NaClO_3$ (1,0 pro Kilo) auf einmal.*

Derselbe Hund von 10,1 Kilo. Am 19. Juli kein Futter. Nachmittags 4 Uhr 400 ccm gelben Urins, Reaction schwach alkalisch. Specifisches Gewicht 1027.

20. Juli Morgens 1 h. 25 m. 10 g Natr. chloric. in 80 g gehackten Fleisches. Gegen 6 Uhr Morgens werden 320 ccm hellgelben Urins von 1026 specifischem Gewicht mit schwach alkalischer Reaction gefunden. Der Hund erscheint ganz munter, ohne jegliche Störung.

9 h. — m. Der Hund aufgebunden, eine Canüle in die noch freie Art. femor. eingelegt. Sodann wurde der Katheter eingeführt, welcher bis zur Beendigung des Versuchs liegen blieb. Vorher ging eine Portion (etwa 50 ccm) Urin verloren. Conjunctivalgefässe blass; Zunge sieht etwas dunkelroth aus. Während der ganzen Dauer des Versuchs verhielt sich der Hund ausserordentlich ruhig, winselte höchstens etwas.

9 h. 45 m. (8½ Stunden nach der Einführung des Salzes). Erste Blutprobe; dunkelroth, mit leichtem bräunlichen Ton, beim Schlagen kaum heller werdend.

10 h. 45 m. Zweite Blutprobe; ebenso. Spectroskopisch ohne deutliche Veränderung (bei Verdünnung von 1 : 60 in 5 cm dicker Schicht kein Streifen im Roth sichtbar). Mikroskopisch keine Veränderung, gute Geldrollenbildung.

Digitized by Google

11 h. 30 m. Durch den Katheter 80 ccm klaren gelben Urins von 1030 specifischem Gewicht und schwach alkalischer Reaction entleert; unmittelbar darauf, 11 h. 35 m. bis 11 h. 40 m., fliessen noch 37 ccm etwas dunklen bräunlich-gelben Urins von deutlich alkalischer Reaction und 1038 specifischem Gewicht ab.

11 h. 45 m. Dritte Blutprobe; Farbe ebenso (ein dunkles, venöses Blut, aber bei Verdünnung nicht bläulich), wird beim Schlagen kaum heller.

12 h. — m. Puls circa 96—100, Respiration 20; Hund sehr ruhig. (Sehr deutlich wahrnehmbarer Wechsel in der Schnelligkeit des Pulses mit den Athembewegungen; zwei langsame Schläge bei jeder Exspiration, drei schnelle bei jeder Inspiration.)

12 h. 55 m. Vierte Blutprobe; dunkelroth, beim Schlagen nicht deutlich heller. Mikroskopisch deutliche Geldrollenbildung.

1 h. — m. Geringe Menge dunkelbräunlichen Urins. (Reaction neutral.)

2 h. 15 m. Fünfte Blutprobe; ebenso, hellt sich nur sehr wenig beim Schlagen auf. Diese und die vorhergehende Probe wurden bei einer Verdünnung von 1:15 spectroskopisch untersucht; in dicker Schicht (5 cm) zeigte sich in dem noch erhaltenen Roth des Spectrums eine äusserst schwache Absorption genau an derselben Stelle der Scala, welche dem Methämoglobinstreifen entspricht. Sehr wahrscheinlich würden die vorhergehenden, ebenso dunkel gefärbten Proben die Andeutung des Streifens in der angegebenen Concentration ebenfalls gezeigt haben.

4 h. 15 m. Sechste Blutprobe; ziemlich ebenso dunkelroth, beim Schlagen etwas heller werdend. Spectroskopisch ohne deutliche Veränderung.

Die mikroskopische Untersuchung ergiebt zwischen den wohlerhaltenen Blutkörperchen, welche sich zu schönen Geldrollen ordnen, eine spärliche Zahl kleiner, ganz farbloser, zum Theil etwas faltiger Stromareste (Ringe), keine sogenannten Schatten. Dieselben werden nachträglich auch in der fünften Blutprobe gefunden.

4 h. 30 m. 15 ccm dunkel grünlichbraunen Urins von stark alkalischer Reaction. Derselbe lässt auf dem Filter, welches sich schwach bräunlich färbt, keinen Bodensatz. Schaum weiss. Der Urin trübt sich bei Zusatz von Ac. nitr. im Ueberschuss, wobei er eine dunklere braune Farbe erhält. Nach einiger Zeit setzt sich ein bräunliches, leicht flockiges Sediment ab.

Von jetzt ab träufelt langsam sehr dunkelbrauner Urin ab, mit reichlichen schwärzlichen Flocken gemischt, welche sich theilweise im Katheter und dem daran befestigten Schlauch festsetzen (mikroskopisch bestehen die Flocken aus den bekannten grünlichbraunen glänzenden Kügelchen und Klümpchen).

5 h. — m. Eine kleine Menge (etwa 10—15 ccm) dicken dunkelbraunen Urins mit dicken schwärzlichen Flocken angesammelt. Der Urin hat in dünner Schicht eine mehr rothbraune Farbe; bei starker Verdünnung treten in eincentimeterdicker Schicht die Hämoglobinstreifen noch deutlich hervor, wenn auch blass, kein Streifen im Roth, dagegen kommt dieser in fünfcentimeterdicker Schicht deutlich zum Vorschein. Der Urin enthält somit Hämoglobin und Methämoglobin. Reaction stark alkalisch.

Digitized by Google

5 h. 30 m. wurde der Versuch abgebrochen, der Hund, welcher sich anscheinend ganz wohl verhält, abgebunden. Im Laufe des Abends trank der Hund etwa 300 ccm Wasser, frass aber nicht.

10 h. — m. Abends. Durch den Katheter werden 22 ccm dunkelbraunen, undurchsichtigen Urins mit reichlichen schlammigen Massen von schwärzlicher Farbe entleert, welche den Katheter verstopfen. Dieselben bleiben als dicker Bodensatz auf dem Filter. Reaction stark alkalisch. Spectroskopisch: Schwache Hämoglobinstreifen; in dicker Schicht dunkler Streifen im Roth. — Dickbreiiger dunkel-gelbbrauner Koth.

21. Juli. Vormittags 11 1/2 Uhr werden durch den Katheter 70 ccm dunkel-braungelben, etwas trüben Urins, ohne Bodensatz, von 1029 specifischem Gewicht und schwach saurer Reaction entleert. Trübung beim Kochen, welche bei Zusatz von Ac. nitr. bestehen bleibt. Der Schaum des Urins ist deutlich gelb; das Filter, welches nach dem Durchlaufen der ganzen Quantität Urin eine bräunlich-gelbe Farbe erhält, giebt deutliche Gallenfarbstoffreaction beim Uebergiessen mit Salpetersäure (Mitte blass röthlich, mit breitem, intensiv bläulichgrünem Saum). Conjunctivalschleimhaut nicht ikterisch. In dem Urin ist noch etwas Chlorat nachweisbar.

Abends 8 Uhr. 35 ccm dunkel bräunlich-gelben Urins. Reaction sauer (lässt keine deutliche Gallenfarbstoffreaction mehr erkennen, höchstens eine Andeutung eines grünlichen Ringes). Specifisches Gewicht 1058. Prüfung auf Chloratgehalt negativ.

Der Hund hat am Abend viel getrunken und reichlich Fleisch gefressen.

22. Juli. Morgens 500 ccm klaren dunkelgelben Urins von 1025 specifischem Gewicht. Reaction sauer. Abends reichlich Fleisch.

23. Juli. Morgens 335 ccm gelben Urins, Reaction schwach sauer. Am Vormittag noch 360 ccm Urin. Specifisches Gewicht 1025.

Die Untersuchung der Urinproben vom 20. Juli Nachmittags 5 Uhr und Abends 10 Uhr am folgenden Mittag ergab:

Urin von 5 Uhr Nachmittags. Der Urin filtrirt langsam, wobei auf dem Filter eine dicke, schwärzlich-braune Masse, etwa 1/4—1/3 der ganzen Menge, zurückbleibt. Das Filtrat ist schön dunkel-rothbraun. Bereits bei vorsichtigem Ansäuren mit verdünnter Essigsäure ohne Erhitzen tritt starke Ausscheidung von braunen Flocken ein, welche beim Erhitzen stärker werden und sich bei Zusatz von Salpetersäure in dunkelbraune und hellgraue Flocken sondern, während der Urin allmählich gelb wird (infolge des Chloratgehalts). Die spectroskopische Untersuchung ergiebt nur äusserst schwache Hämoglobinstreifen, jedoch keinen Streifen im Roth mehr. Bei Zusatz von Schwefelammonium tritt ein ziemlich dunkler Streifen im Grün nach rechts von der Linie D auf, welcher schärfer markirt ist, als der des reducirten Hämoglobins, und weiter nach rechts liegt. Derselbe entspricht dem dunkleren Streifen des reducirten Hämatins (Hämochomogen). Es geht daraus hervor, dass das Methämoglobin, welches am Tage vorher noch nachweisbar gewesen war, unter der Einwirkung des alkalischen Urins bereits zersetzt und in Hämatin umgewandelt war.

Digitized by Google

Urin von 10 Uhr Abends nicht ganz so dick wie die erste Probe. Das reichliche Sediment mehr grünlich-schwarz; das Filtrat klar, dunkelrothbraun, in dünner Schicht gelbbraun. Schon beim schwachen Ansäuren tritt Trübung ein, welche beim Kochen stärker wird, wobei sich bräunliche Flocken ausscheiden. Spectroskopisch nur noch schwache Hämoglobinstreifen angedeutet, kein Streifen im Roth. Bei Zusatz von Schwefelammonium tritt derselbe dunkle Streifen rechts von D auf (reducirtes Hämatin).

Das Verhalten der Blutproben am Abend des 21. Juli: Probe 1: Lackfarbig, rothbraun. Bei mässiger Verdünnung dunkler Streifen im Roth, schwache Hämoglobinstreifen.

Die folgenden Proben sehen wie dunkles venöses Blut aus, sind nicht lackfarbig.

Probe 2: Bei Verdünnung dunkle Hämoglobinstreifen, bei vollständiger Absorption bis auf Roth kein deutlicher Methämoglobinstreifen. (Die geringe Menge Methämoglobin, welche am Tage vorher nachgewiesen war, scheint demnach bereits geschwunden zu sein.)

Das Ergebniss des Versuchs war somit folgendes:

10 g chlorsaures Na (1,0 pro Kilo) auf einmal in Substanz mit etwas Fleisch gegeben bewirkten eine Blutveränderung, welche nach 8½ Stunden und, allmählich geringer werdend, auch nach 15 Stunden noch schwach erkennbar war. Einen hohen Grad scheint dieselbe überhaupt nicht erreicht zu haben, indess ist aus dem Verhalten der Blutproben anzunehmen, dass zur Zeit der ersten Untersuchung der Höhepunkt bereits überschritten war. 10 Stunden nach der Aufnahme des Salzes trat zuerst leicht bräunliche Färbung des Urins auf, welche sehr bald dunkler wurde. Nach 14 Stunden wurde Urin entleert, welcher sehr reich an grösstentheils stark verändertem, gelöstem und körnigem Blutfarbstoff war und in frischem Zustande Methämoglobin und etwas Oxyhämoglobin in Lösung enthielt; die Ausscheidung war am Abend, nach 21 Stunden beendet. 13 Stunden nach der Einverleibung des Salzes wurden zuerst, wenn auch in geringer Menge, die Reste entfärbter rother Blutkörperchen mikroskopisch nachgewiesen, welche nach 14 Stunden reichlicher, aber noch immer wenig zahlreich waren. Aus dem Verhalten des Urins ist zu schliessen, dass die Zerstörung rother Blutkörperchen bereits vorher begonnen hatte, aber da dieselbe überhaupt nur verhältnissmässig wenige Blutkörperchen betraf, nicht nachzuweisen war. (Jeder, der Blutuntersuchungen zu machen gewohnt ist, weiss, dass es sehr grosser Aufmerksamkeit bedarf, um einzelne entfärbte Körperchen in der grossen Menge wohlerhaltener aufzufinden. Es sei bemerkt, dass der Sicherheit wegen jede Zusatzflüssigkeit zur Verdünnung vermieden wurde; bei nicht mehr ganz

Digitized by Google

normalem Blut scheint auch Kochsalzlösung nicht indifferent genug zu sein.) Von Interesse ist, dass bereits am folgenden Tage in dem alkalischen Urin Methämoglobin überhaupt nicht mehr nachweisbar war, sondern nur eine Spur Oxyhämoglobin neben dem reichlichen braunen Farbstoff, welcher jedenfalls aus Hämatin bestand. Es sei ferner bemerkt, dass sich in keiner der Urinproben weder rothe Blutkörperchen, noch Cylinder vorfanden. Der braune Bodensatz bestand lediglich aus den sehr verschieden gestalteten glänzenden, vielfach confluirenden bräunlichen Körnern oder Tröpfchen, welche in Wasser unlöslich sind und bei Erhitzung mit concentrirter Essigsäure keine Häminkrystalle liefern. Der am folgenden Tage, nach etwa 34 Stunden entleerte Urin enthielt zweifellos Gallenfarbstoff.

Versuch V. *20 g $NaClO_3$ (1,08 pro Kilo) auf einmal; kurz vor dem Tode noch circa 5,0 (0,3), welche sehr bald erbrochen wurden.*[1])

Alter, kräftiger Schäferhund von 18,5 Kilo.

31. Mai 1886. Der Hund erhält von Mittag 12 Uhr im Ganzen 13 g $NaClO_3$ in stündlichen Gaben von 2, resp. 1 g in Wurst eingehüllt, ausserdem kein Futter. Am anderen Morgen noch kein Urin. Um 11 Uhr werden 320 ccm Urin von hellgelber Farbe aufgefangen, welcher frei von Eiweiss ist und sich beim Kochen unter Zusatz von HCl vollständig entfärbt. Das Thier zeigt keinerlei Veränderung.

1. Juni. Mittags von 12—1 Uhr erhielt der Hund 20 g gepulvertes $NaClO_3$ in gehacktem Fleisch (im Ganzen etwa 125 g), welches er ganz gut frass, die letzten Reste erst mit Zusatz von Wasser.

5 h. — m. Nachmittags. Beim Herausführen des Hundes werden 400 ccm Urin von derselben Beschaffenheit wie der erste aufgefangen; gegen Ende der Urinentleerung stellen sich Erectionen ein. Der Hund verhält sich auffallend stiller als sonst; auffallend ist eine deutlich bläuliche Färbung der Zunge, welche am Vormittag hellroth war.

Da der Hund, abgesehen von dieser bläulichen Färbung, keine besonderen Krankheitssymptome zeigte, versuchte ich, demselben noch 10 g Natr. chlor. beizubringen, doch nahm er nur noch ungefähr die Hälfte der ganzen Menge in Wasser gelöst und mit etwas Fleisch vermischt. Den Rest rührte er nicht an. Während der Versuche, ihm denselben beizubringen, war es fast 6 Uhr geworden.

Der Hund zeigt auffallende Unruhe, bewegt sich im Käfig hin und her, während er vorher still gesessen hatte, leckt viel die Lippen, gähnt zuweilen und scheint sich sehr unbehaglich zu fühlen. Zunehmende blaugraue Färbung der Zunge; die Venen an der Unterfläche sind stark gefüllt, von dunkelblauer oder bläulich-brauner Färbung.

1) Dieser Versuch war zeitlich der erste; ich hatte damals nicht die Absicht, die Blutveränderung systematisch zu verfolgen.

Digitized by Google

6 h. — m. Nachmittags. Plötzlich stark zunehmende Unruhe; der Hund schwankt etwas hin und her, setzt sich plötzlich und entleert 400 ccm etwas dunkler gelben, leicht getrübten Urins.

Während ich den Diener herbeirief, um das Thier aufzubinden und eine Blutprobe zu entnehmen, hatte der Hund gebrochen und die ganze seit Mittag beigebrachte Fleischmenge entleert.

Unmittelbar darauf erscheint das Thier bereits sehr schwach und matt; aus dem Käfig genommen, fällt es kraftlos auf die Seite, wobei eine Entleerung reichlicher fester Fäces stattfindet. Der Athem ist schnell, das Maul geöffnet, die Zunge fahlgrau oder grau-bräunlich. Der Hund ist nicht im Stande, sich aufzurichten, und leistet nur wenig Widerstand, während ich schnell die Schenkelarterie freizulegen suche, um eine Canüle einzulegen.

Das Blut, welches aus den kleinen Venen reichlich ausfliesst, ist dunkel-chocoladenbraun; ebenso gefärbt spritzt es aus den kleinen Arterien; eine aufgefangene Probe verändert sich gar nicht an der Luft und zeigt bei starker Verdünnung eine röthlichbraune Färbung. Die Schenkelarterie pulsirt noch kräftig; bevor es jedoch gelingt, dieselbe ganz freizulegen und die Canüle einzuführen (was durch die Situation und mangelnde Assistenz einigermaassen erschwert wurde), tritt nach einigen tiefen schnappenden Inspirationen und kurzem klagenden Geheul der Tod ein (6 h. 35 m.).

Section. Brust und Bauch werden sofort nach dem Tode eröffnet; die ganze Blutmasse ist dunkel-chocoladenbraun, dünnflüssig, das Herz prall gefüllt, contrahirt sich nicht mehr, auch nicht bei Berührung. Die Gerinnung des Blutes trat in dem Blute der Leiche ebenso schnell ein wie gewöhnlich.

Sämmtliche Organe sind bis auf die abnorme dunkel-chocoladenbraune Färbung des Blutes unverändert. Die Lungen durchweg lufthaltig, nicht ödematös, hell-graubraun; die Milz nicht geschwollen, von fester Consistenz, schwärzlich-braun, ebenso auf dem Durchschnitt. Die Nieren blutreich, Rinde dunkel-graubraun, mit helleren Markstrahlen, die Marksubstanz heller bräunlich-grau. Blase contrahirt, leer, bis auf einige Tropfen gelblichen Urins, keine Spur von Hämoglobinmassen.

Im Magen nur etwas gallig gefärbte, wenig schaumige Flüssigkeit, keine Futterreste; die Schleimhaut glatt, blass gelblichgrau, ohne Spur von Blutungen, oder von stärker blythaltigen Stellen oder gefüllten Gefässen. Der Darmkanal grösstentheils leer, enthält nur wenig gallig gefärbten Schleim, im Dickdarm Fäcalreste.

Die Leber von chocoladenbrauner Farbe. Gallenblase mit dunkelgelber dünnflüssiger Galle gefüllt.

Die während des Lebens abgenommene Blutprobe zeigte spectroskopisch einen deutlichen Streifen im Roth und sehr schwache Oxyhämoglobinstreifen, ebenso das etwas später entnommene Leichenblut. Am folgenden Tage war die Färbung des aufgehobenen defibrinirten Blutes noch etwas reiner braun; die Oxyhämoglobinstreifen waren ganz verschwunden.

Digitized by Google

Mikroskopisch zeigte das Blut etwa 1 Stunde nach dem Tode keine deutliche Veränderung, höchstens eine leichte Quellung der Blutkörperchen. (Indess bemerke ich, dass die Untersuchung des Blutes bereits bei Abendbeleuchtung stattfand.)

Die mikroskopische Untersuchung der Nieren dieses Hundes ergab einen sehr eigenthümlichen Befund, welchen ich bereits anderweitig unter Vorbehalt einer bestimmten Deutung mitgetheilt habe.[1])

Während weder in den Harnkanälchen, noch in den Kapseln der Glomeruli eine Ausscheidung von gefärbten Blutbestandtheilen nachzuweisen war, fanden sich in der Rindensubstanz der Nieren, welche nur die bekannte Verfettung der Epithelzellen der Markstrahlen zeigten, sehr zahlreiche farblose kleine Krystalle von säulenförmiger Gestalt, mit geraden Endflächen, welche sowohl am frischen Präparat als nach Behandlung mit verschiedenen Härtungsmitteln, Alkohol, Müller'scher Flüssigkeit, Osmiumsäure, Sublimat, in gleicher Weise vorhanden waren. Die Krystalle fanden sich ausschliesslich in der Epithelschicht der gewundenen Kanälchen und waren stets von einer zarten bläschenartigen Hülle umgeben, deren Gestalt sich nach der Grösse und Form des Krystalls richtete. Die Krystalle verhielten sich ziemlich resistent gegen Säuren, lösten sich aber fast momentan bei dem geringsten Zusatz von Natronlauge, sie färbten sich mit Jod schwach gelblich und nahmen ferner an Schnitten Färbung durch Eosin und Safranin an, sie verhielten sich also wie Krystalle aus einem Eiweisskörper und erinnerten am meisten an farblose Blutkrystalle. Das Auffallendste war der Sitz derselben im Epithel; an Schnitten ging aus der ganzen Anordnung und den allmählichen Uebergängen der bläschenförmigen, vacuolenartigen Hohlräume um die Krystalle zweifellos hervor, dass es sich um nichts Anderes, als umgewandelte Kerne der Epithelzellen handeln konnte. Am deutlichsten trat dies Verhältniss an Präparaten mit Eosin- und Hämatoxylinfärbung hervor, wobei sich die Kerne blau, die Krystalle röthlich färbten. Man konnte dann im Innern der sehr stark vergrösserten Kerne, welche die blaue Färbung mehr oder weniger intensiv angenommen hatten, die röthlichen Krystalle liegen sehen, durch welche die Kerne nicht selten ganz in die Länge gezogen waren. Oder die Enden des Krystalles ragten so über die Grenzen des Kernes hinaus, jedoch noch immer von einer Hülle seitens des letzteren umgeben, dass das Gebilde die Form einer Citrone hatte. Nicht selten betrug die Länge der Krystalle das 4—5fache eines normalen Kernes, und es war dann der Rest des Kernes auf den mittleren Theil des Krystalles beschränkt, wo er eine länglich runde Anschwellung darstellte, die an den Enden in eine ganz dünne Hülle an der Oberfläche des Krystalles überging. Während die meisten, namentlich die kleineren Krystalle in der Regel in radiärer Richtung gelagert waren, lagen die grösseren in der Längs- oder in schräger Richtung zur Längsaxe des Kanälchens und durchsetzten dann zwei, drei Zellen. Im Lumen der Kanälchen fanden sich dieselben nicht.

1) Sitzungsber. der Gesellschaft zur Beförderung der gesammten Naturwissenschaften zu Marburg. Juni 1886.

Digitized by Google

Ausser diesen krystallhaltigen Kernen fanden sich in den gewundenen, stellenweise auch in den geraden Kanälchen einige Kerne von ungewöhnlicher Grösse, doch ohne abnormen Inhalt. Die gewundenen Kanälchen liessen ferner sehr verbreitete hyaline Tropfen und unregelmässig gestaltete hyaline Massen erkennen, welche in das Lumen der Kanälchen vorsprangen und vielfach zusammenflossen.

Das Ergebniss des Versuchs war somit folgendes:

13 g Natr. chloric. (0,7 pro Kilo) in 7 Stunden bei leerem Magen mit wenig Wurst eingeführt, wurden, wie zu erwarten war, ohne Nachtheil und ohne Einwirkung auf den Urin vertragen. 20 g (1,08 g pro Kilo), am folgenden Tage im Laufe von einer Stunde beigebracht, hatten nach 4 Stunden bereits deutlich bemerkbare cyanotische Färbung der Zunge zur Folge, noch keine Veränderung des Urins. Nachdem in der folgenden halben Stunde noch weitere 5 g (nicht genau bestimmbar) eingeführt worden waren, trat schnelle Zunahme der blaugrauen Färbung der Zunge ein, welche sehr bald in eine mehr graubräunliche Farbe überging; gleichzeitig Collaps, Erbrechen, Dyspnoe, dunkelbraune Farbe des aus den pulsirenden Arterien entleerten Blutes, keine Veränderung des Urins; Tod 5½ Stunden nach der ersten Gabe.

Der Versuch hat leider durch die zweite eingeführte Dosis etwas an Klarheit verloren; diese wäre besser unterblieben; ich glaube indess, dass dieselbe nur einen sehr geringen, vielleicht etwas beschleunigenden Einfluss auf den Verlauf gehabt hat, da erstens die Zeichen der Blutveränderung schon vorher eingetreten waren, und zweitens die letzte Gabe bereits nach einer halben Stunde wieder erbrochen wurde. Rechnet man aber die Gesammtmenge als die letal wirkende Dosis, so würde dieselbe doch immer erst 1,35 g pro Kilo betragen haben. Dass die am vorhergehenden Tage in kleinen Dosen eingeführten 13 g des Salzes einen Einfluss auf den weiteren Verlauf gehabt haben, glaube ich auf Grund früherer Erfahrungen in Abrede stellen zu dürfen.

Leider war ich verhindert gewesen, in diesem Falle die Entwicklung der dunklen Färbung der Zungenschleimhaut von Anfang an zu verfolgen und die Veränderung des Blutes durch fortlaufende spectroskopische Untersuchung von Blutproben zu controliren; indess wird, wie ich glaube, jeder unbefangene Leser mit mir der Ansicht sein, dass die eigenthümliche Blutveränderung, und zwar die Veränderung des Blutfarbstoffes die einzige handgreifliche Ursache des Todes war.

Digitized by Google

VERSUCH VI. *10,3 g $NaClO_3$ (1,2 pro Kilo) auf einmal.*

Kräftiger männlicher Hund von 8,6 Kilo.

Erhält am 6. Juli Morgens 9 h. 30 m. bis 10 h. 10,3 g Natr. chloric. gepulvert mit 110 g Fleisch. Der Hund hatte am Tage vorher nur 160 g Brod erhalten. Vor Beginn des Versuchs Entleerung von reichlichem Koth und 130 ccm Urin (von 1055 specifischem Gewicht).

10 h. 30 m. wird der Hund aufgebunden; aus der linken Schenkelarterie werden Blutproben von 3 — 5 ccm entnommen und sofort durch Schlagen defibrinirt. Zur spectroskopischen Untersuchung wurden die Proben in diesem Versuch der Gleichmässigkeit wegen mit der 60 fachen Wassermenge gemischt. Bei dieser Verdünnung lässt eine 1 cm dicke Schicht noch deutlich getrennte Oxyhämoglobinstreifen erkennen, in einer 5 cm dicken Schicht nur noch das Roth des Spectrum.

Der Hund verhielt sich anfangs etwas unruhig, hatte starke Salivation, beruhigte sich aber bald.

11 h. — m. Einige Cubikcentimeter hellgelben Urins (chlorathaltig).

11 h. 30 m., 12 h., 12 h. 45 m., 1 h. 10 m. Vier Blutproben, ohne jede Veränderung.

1 h. 10 m. Der Hund ist sehr ruhig; der Athem schnell, oberflächlich und etwas unregelmässig, indem häufig eine kurze, ganz flache Inspiration einer tieferen unmittelbar vorhergeht. 54—60 Respirationen in der Minute. Puls bei jedem 5. bis 6. Schlage aussetzend, circa 96 in der Minute. — Etwas blass-gelblicher Urin.

1 h. 45 m. Fünfte Blutprobe. Das Blut erscheint etwas dunkler roth, zeigt aber spectroskopisch und mikroskopisch noch keine Veränderung.

Von dieser Zeit an begann der Hund sehr unruhig zu werden und fast anhaltend laut zu heulen; erst nach 3 Uhr trat mehr Ruhe und augenscheinlich zunehmende Mattigkeit ein.

2 h. 15 m. 10 ccm gelben Urins. (Leider war ich in dieser Zeit verhindert, eine Probe abzunehmen, so dass der erste Eintritt der spectroskopisch sichtbaren Veränderung nicht constatirt werden konnte; derselbe hat vermuthlich bald nach 2 Uhr begonnen.

3 h. 15 m. Sechste Blutprobe, dunkel-braunroth, wird beim Schlagen nicht heller. Spectroskopisch: In dünner Schicht kaum merkbarer Streifen, in dicker Schicht dunkler breiter Streifen im Roth. Die Farbe der kleinen Conjunctivalgefässe sehr dunkelbraunroth. Mikroskopisch keine Veränderung (leichte Quellung).

3 h. 45 m. Hund etwas unruhiger; zuweilen laut heulend.

4 h. 5 m. 70 ccm dunkelgelben Urins mit leicht bräunlichem Schimmer. Specifisches Gewicht 1040.

4 h. 15 m. Siebente Blutprobe, dunkel-chocoladenbraun. Spectroskopisch: Schon in dünner Schicht deutlicher Streifen im Roth. Der Hund ist sehr erschöpft, liegt ganz ruhig, lässt die Zunge aus dem halb offenen Maule hängen; die Farbe der Zunge an der oberen Fläche bräunlich, an der unteren mehr blaugrau, namentlich die grossen Venen tief dunkel gefärbt.

Digitized by Google

4 h. 30 m. Puls 132, schwach, aussetzend (an der Femoralis), Athem schnell, oberflächlich.

Achte Blutprobe, dunkelbraun. In dünner Schicht dunkler Streifen im Roth, Hämoglobinstreifen sehr viel blasser, durch einen breiten Zwischenraum getrennt. In dicker Schicht tiefe Absorption, so dass nur links von dem dunklen Streifen im Roth ein schwacher Schimmer bleibt. (Bei stärkerer Verdünnung tritt der Streifen im Roth deutlicher hervor.) Die beiden letzten Proben haben auch in der angegebenen Verdünnung eine deutlich bräunliche Färbung.

Mikroskopisch werden in diesen Blutproben zahlreiche, schwer sichtbare, ganz blasse, verkleinerte Blutkörperchen (Schatten) constatirt, welche in der vorhergehenden Probe nicht gesehen werden.

4 h. 50 m. Puls 160. Athem schnell, fliegend, 120 in der Minute.

Kurz vor 5 Uhr noch einige schnappende Inspirationen, der Hund liegt ganz bewusstlos da; einige Pulsationen im Epigastrium. Tod um 5 Uhr Nachmittags.

Section wenige Minuten nach dem Tode. Farbe des Blutes dunkelsepiabraun. Musculatur dunkel-braunroth.

Das Herz stark gefüllt. Lungen hell grau-bräunlich, sonst ohne Veränderung. Die Milz kaum vergrössert, sehr derb, Kapsel glatt, schwärzlich-braun, so auch die Pulpa auf dem Durchschnitt. Follikel deutlich, weisslich. Gewicht der Milz 26 g.

Beide Nieren (je 24 g) frisch in der Kapsel von intensiv blauer Farbe, bei oberflächlichem Eintrocknen sofort mehr dunkelbraun. Rinde auf dem Durchschnitt dunkel-graubraun mit heller durch die Markstrahlen bedingter Streifung. Mark heller, bräunlich-grau. Blase zusammengezogen, enthält einige Cubikcentimeter gelben Urins. Leber blutreich, dunkelbraun (313 g). In der Gallenblase dünnflüssige, dunkelgelbe Galle. Pankreas bräunlich-grau, etwas fleckig.

Der Magen ist gefüllt, besonders der Fundustheil, stark um den Inhalt zusammengezogen. Letzterer besteht aus halb verdauten Fleischmassen; im Pylorustheil etwas gallige Färbung. Die Schleimhaut stark faltig, sonst ganz glatt, von blasser, schmutzig graugelblicher Farbe (welche durch die Blutfarbe bedingt ist), ohne Spur von Blutungen, Substanzverlusten, Rauhigkeiten oder selbst opaker Beschaffenheit, welche auf eine ätzende Wirkung hingedeutet hätte. Darmkanal leer; im Dünndarm, dessen Schleimhaut vollständig unverändert ist, ein Ueberzug von gelber, im unteren Theil schmutzig grünlich-brauner Galle mit wenig Schleim.

Die mikroskopische Untersuchung des Leichenblutes aus der Pfortader lässt (um 6¼ Uhr) sehr zahlreiche, ganz blasse, verkleinerte Blutkörperchen erkennen. Im Herzblut sind dieselben nicht so deutlich, überhaupt werden dieselben in einigermaassen dickerer Schicht sehr leicht verdeckt (Zusatz von Kochsalzlösung wurde vermieden). Auch im frischen Milzsaft finden sich ziemlich viel ganz entfärbte Blutkörperchen, keine deutlichen körnigen Zerfallsproducte, nur sehr vereinzelte alte Pigmenthäufchen. Eine saure Reaction des Leichenblutes ebenso, wie auch der vorhergehenden Proben war mit empfindlichem Lackmuspapier nicht zu constatiren.

Digitized by Google

Die mikroskopische Untersuchung der gehärteten Organe, namentlich der Nieren, ergab noch keine erkennbare Veränderung.

Verhalten der Blutproben am 7. Juli Mittags 1 Uhr:

Nr. 1. Dunkelroth, beim Schütteln etwas heller.
Nr. 2—4. Zunehmend dunkler, braunroth bis rothbraun.
Nr. 5 und 6. Dunkelchocoladenbraun, in dünner Schicht rothbraun.
Nr. 7 und 8. Dunkel sepiafarbig.

Nachmittags 4 Uhr waren die Proben im Allgemeinen dunkler, die letzten bereits theerartig.

Am 8. Juli Morgens 11 Uhr: Nr. 1—3 dunkelbraunroth, lackfarbig, Nr. 4 dunkelbraun, doch noch mit Andeutung von Roth, Nr. 5—8 dunkelbraun, theerartig.

Nr. 1 lässt bei Verdünnung von 1:30 in eincentimeterdicker Schicht einen dunklen Streifen im Roth und ganz schwache Absorption rechts von D erkennen. Beim Schütteln mit Luft erscheint der letztere Streifen etwas dunkler und etwas schmäler. (Dieser Streifen entspricht der Lage nach vollkommen dem ersten Hämoglobinstreifen; die vollständige Verdunkelung des Spectrum fängt in der Gegend des zweiten Hämoglobinstreifens an.) Die Lösung der rothen Blutkörperchen machte schnelle Fortschritte, was zum Theil durch die an jenem Tage herrschende hohe Temperatur bedingt war.

Das Verhalten der Blutproben zeigt, dass die Methämoglobinbildung in denselben continuirlich zugenommen hat, obwohl anzunehmen ist, dass bereits ein Theil des Salzes in den ersten Stunden ausgeschieden worden war. Indess war die Urinsecretion in diesem Versuche auffallend gering. Bemerkenswerth ist die etwas dunklere, leicht bräunliche Färbung der letzten, kurz vor dem Tode entleerten Urinmenge.

Der Versuch ergab somit Folgendes: 10,3 g Natr. chloric. (1,2 pro Kilo) in einmaliger Dosis in Pulverform mit Fleisch eingegeben, haben im Laufe der ersten 3 Stunden noch keine erkennbaren Veränderungen zur Folge. Nach 3 Stunden etwas aussetzender Puls und schneller, etwas unregelmässiger Athem. Nach 4 Stunden beginnende, makroskopisch erkennbare dunklere Färbung des arteriellen Blutes ohne spectroskopische Veränderung, die im Laufe der nächsten Stunden deutlich und schnell an Intensität zunimmt, während gleichzeitig grosse Unruhe und auffallende dunkle Färbung der sichtbaren Schleimhautgefässe eintritt. Nach 5 Stunden ist die Färbung des Blutes dunkelbraunroth, mit dunklem Streifen im Roth des Spectrum, nach 6 Stunden dunkelchocoladenbraun; Athem und Puls sehr frequent. Nach 7 Stunden Tod bei dunkelsepiabrauner Blutfarbe. Das Blut zeigte erst gegen Ende des Lebens zahlreiche entfärbte und verkleinerte Blutkörperchenschatten. Die Organe sind, abgesehen von der eigenthümlichen Blutfarbe, ohne

Digitized by Google

Veränderung. Die Blutveränderung hatte zu ihrer Entwicklung bis zu dem tödtlichen Grade 3 Stunden gebraucht, hatte aber in den letzten 2 Stunden schnell an Intensität zugenommen.

Dritte Reihe. Intravenöse Infusion von 1,0 g $NaClO_3$ pro Kilo in 5 proc. Lösung.

Versuch VII. *Dauer der Infusion 73 Minuten.*

Weibliches Wachtelhündchen von 4,5 Kilo.

23. Juli. Nachdem in die Arteria femoralis der einen Seite eine Canüle und der Katheter in die entleerte Blase eingelegt waren, wurde die linke V. jugularis ext. durch eine Glascanüle mit dem durch Quetschhahn verschlossenen Gummischlauch einer graduirten Bürette in Verbindung gebracht, welche eine 5 proc. Lösung von $NaClO_3$ enthielt. Während der Operation leichte Narkose durch Chloroform. Hund sehr ruhig. Athem langsam. Puls anfangs frequent, 134. Der ablaufende Urin wurde von Zeit zu Zeit abgenommen.

11 h. 52 m. Beginn der Infusion; bis 11 h. 56 m. 15 ccm infundirt. Puls 124. Bis 12 h. 5 m. 30 ccm = 0,15 $NaClO_3$. Puls 100. Bis 12 h. 28 m. 50 ccm = 2,5 g. Puls 80. Deutliche Differenz zwischen In- und Exspiration. Bis 1 h. — m. 80 ccm. Puls 72. Bis 1 h. 5 m. 90 ccm = 4,5 $NaClO_3$.

1 h. 15 m. Hund sehr ruhig. Puls 72. Respiration circa 10—11. Auf jede Inspiration kommen drei schnelle, auf jede Exspiration vier langsame Pulse.

2 h. 25 m. Puls 78—80. 4 h. 45 m. Puls 96—100.

Sämmtliche 8, während des Versuchs abgenommene Blutproben (vgl. Tabelle) hellroth, spectroskopisch und mikroskopisch ohne Veränderung.

5 h. 10 m. Der Versuch wird abgebrochen; der Hund erscheint vollkommen unverändert, entleert Koth.

Am 24. Juli Vormittags 11 Uhr werden 145 ccm gelben Urins von 1021 specifischem Gewicht entleert; am 25. Juli ebenfalls 145 ccm.

Das Verhalten der Urinsecretion im Laufe des Versuchs ist aus nebenstehender Tabelle ersichtlich.

Ergebniss. Es wurden im Ganzen 4,5 g $NaClO_3$ (1 g pro Kilo) in 90 ccm Wasser im Laufe von 73 Minuten in das Blut eingeführt, in der Minute durchschnittlich 1,25 ccm = 0,0625 des Salzes. Unmittelbar nach dem Beginn der Infusion begann die Urinsecretion sehr zu steigen, der Urin wurde farblos. Noch während der Infusion wurden circa 50 ccm Urin entleert. Das Blut zeigte im Laufe des Versuchs keine erkennbare Veränderung.

Der Versuch hatte also das auf den ersten Blick überraschende Resultat, dass dieselbe Menge chlorsauren Natrons, welche

Digitized by Google

Tabelle der Urinsecretion in Versuch VII.

Nummer	Zeit der Abnahme	Zahl der Minuten	Urinmenge in ccm	Farbe, Reaction, specifisches Gewicht	Abgesond. Menge in ccm pro Minute	Bemerkungen
1	23. Juli 12 h — m	8	3	Gelb, alkalisch, enth. noch kein Chlorat.	0,375	11 h. 52 m. Beginn der Infusion.
2	12 h 12 m	12	6	Heller gelblich, enth. reichlich Chlorat.	0,5	40 ccm infundirt = 2,0 $NaClO_3$.
3	12 h 22 m	10	7	Fast farblos, sehr schwach alkalisch.	0,7	
4	12 h 30 m	8	4	Farblos, fast neutral.	0,5	50 ccm infundirt = 2,5 $NaClO_3$.
5	12 h 40 m	10	12	Ebenso.	1,2	60 ccm infundirt = 3,0 $NaClO_3$.
6	12 h 57 m	17	15	Ebenso.	0,88	80 ccm infundirt.
7	1 h 15 m	18	30	Ebenso, spec. Gew. 1020, React. neutral.	1,67	1 h. 5 m. Infusion beendet. 4,5 $NaClO_3$.
8	2 h 15 m	60	46	Etwas gelblich, neutral, spec. Gew. 1025.	0,77	
9	4 h 15 m	120	32	Etwas gelber, deutlich alkalisch.	0,27	
10	5 h 10 m	55	15	Ebenso.	0,27	
11	24. Juli 11 h Mittags	18 St.	145	Gelb, spec. Gew. 1021.	0,134	
12	25. Juli Morgens	circa 20 St.	145	Ebenso.	circa 0,12	
Durchschnitt aus 11 Tagen bei normal. Nahrg. (tägl. 500 g Fleisch)		in 24 St.	240		0,166	

bei Aufnahme durch den Magen bereits deutliche Blutveränderung und Ausscheidung von gelöstem Blutfarbstoff zur Folge hatte, bei intravenöser Infusion ohne alle schädlichen Folgen ertragen wurde. Offenbar konnte dies nur darin seinen Grund haben, dass gleichzeitig mit der Infusion auch die Ausscheidung des Salzes so von Statten ging, dass die Concentration des letzteren im Blute, welche zur Herbeiführung der Blutveränderung erforderlich war, entweder nicht erreicht wurde, oder nicht lange genug anhielt, um eine Einwirkung zu entfalten.

Behufs Bestimmung der ausgeschiedenen Chloratmenge wurden die während der Infusion abgesonderten Urinmengen 2—6 (Nr. I), sodann die von Beendigung der Infusion an bis zur Beendigung des Versuchs aufgesammelten Proben 7—10 (Nr. II) mit einander vereinigt. Die am folgenden Morgen abgesonderte Menge von 145 ccm wurde für sich untersucht (Nr. III). Herr Prof. E. Schmidt hatte die grosse Güte, diese Bestimmungen auszuführen. Die angewandte Methode bestand in Titrirung des durch Erhitzen mit Salzsäure und

Digitized by Google

jodsäurefreiem Jodkali ausgeschiedenen Jodes mit zehntel-normal-unterschwefligsaurer Natronlösung (1 ccm = 0,001775 g $NaClO_3$).

Die Untersuchung ergab für					Nr. I	1,0467
=	=	=	=	=	II	3,0490
=	=	=	=	=	III	0,2810
					zusammen	4,3767

Somit konnte in dem Urin die gesammte eingeführte Chloratmenge bis auf 0,1233 g nachgewiesen werden, eine Differenz, welche sich zweifellos durch geringe unvermeidliche Verluste erklärt, besonders wenn man bedenkt, dass durch die Blutproben ein Theil des Salzes mit entfernt worden war.

Rechnet man die gesammte Blutmenge des Hundes zu 8 Proc. des Körpergewichts, so erhält man für das Versuchsthier 360 ccm und mit Hinzufügung von 90 ccm infundirter Flüssigkeit 450 ccm. Da am Ende der Infusion annähernd 50 ccm ausgeschieden waren, so würde die Gesammtmenge etwa 400 betragen. Der Chloratgehalt des Blutes betrug um diese Zeit höchstens 4,5—1,0467 = 3,4533 oder **0,86 Proc.**

Von Beendigung der Infusion bis 5 h. 10 m. waren weitere 3,0490 ausgeschieden, somit betrug der Chloralgehalt des Blutes um diese Zeit (bei einer Gesammtmenge von circa 360 ccm) höchstens 0,4 g oder **0,11 Proc.** Jedenfalls muss der Procentgehalt unmittelbar nach Beendigung der Infusion sehr schnell gesunken sein, da in dieser Zeit die Urinsecretion und jedenfalls auch der Chloratgehalt des Urins am reichlichsten war.

Muthmaasslicher höchster Gehalt des Blutes an Chlorat in Versuch VII.

Nr. der Blutprobe	Zeit der Abnahme	Muthmaasslich. Blutquantum	Ausgeschiedenes $NaClO_3$	Gehalt des Blutes an $NaClO_3$	in Proc.	Bemerkungen
1	11 h 50 m	360	0	0	0	—
2	12 h 12 m	400	—	2,0	0,5	2,0 infundirt
3	12 h 42 m	400	0,5	2,5	0,6	3,0 infundirt
4	1 h 05 m	400	**1,0467**	**3,458**	**0,86**	Infusion beendet
5	1 h 35 m	400	2,0	2,5	0,6	—
6	2 h 25 m	360	3,0	1,5	0,4	—
7	4 h 15 m	360	3,7	0,8	0,2	—
8	4 h 50 m	360	**4,0957**	**0,4**	**0,11**	—

Damit steht auch das weitere Verhalten der abgenommenen Blutproben im Einklang. (Dieselben waren im Keller, jedoch nicht besonders kühl aufbewahrt. Der muthmaassliche Procentgehalt an Chlorat ist in Parenthese zugesetzt.)

Digitized by Google

Am 24. Juli Vormittags. Alle Proben haben gut abgesetzt; das Serum ist bei allen blassröthlich gefärbt, klar; sämmtliche sind hellroth, wenn auch nicht ganz wie arterielles Blut.

Am 25. Juli Vormittags (Temperatur circa 15 °). Nr. 1 unverändert hellroth, 2 und 3 mit einem Stich ins Braune. Nr. 4 (unmittelbar nach beendigter Infusion) dunkelbraun, nicht vollständig lackfarbig; bei Verdünnung von 1:60 in eincentimeterdicker Schicht schwache Hämoglobinstreifen, sehr schwacher Streifen im Roth, in fünfcentimeterdicker Schicht dunkler Streifen im Roth (0,86 Proc.). Nr. 5 und 6 wie Nr. 2; auch bei Verdünnung von 1:30 in dicker Schicht noch kein Streifen im Roth. Nr. 7 heller roth, Nr. 8 hellroth wie Nr. 1.

Am 26. Juli Vormittags. Nr. 1 dunkelroth, venös, wird beim Schütteln hellroth.

Nr. 2—5 sämmtlich dunkel-sepiabraun, ziemlich lackfarbig (0,5 bis 0,86 Proc.).

Nr. 6. Röthlichbraun, noch etwas trübe (0,4 Proc.).

Nr. 7. Dunkelkirschroth, beim Schütteln heller (0,2 Proc.).

Nr. 8. Heller roth als Nr. 1, beim Schütteln noch heller (0,1 Proc.).

Am 28. Juli. Nr. 7 und 8 noch dunkelkirschroth, alle übrigen dunkelbraun.

Versuch VIII. *Dauer der Infusion 30 Minuten.*

Dieselbe Hündin von 4,5 Kilo.

28. Juli 1886. Der Versuch wurde in derselben Weise eingerichtet wie der vorhergehende, nur mit dem Unterschiede, dass dieselbe Menge der Lösung (90 ccm) in Zeit von einer halben Stunde in die rechte V. jugularis infundirt wurde, und zwar so, dass möglichst gleichmässig von Minute zu Minute 3 ccm zuflossen.

Vormittags 9 h. 30 m. Der Hund aufgebunden, der Katheter eingelegt und die Canüle in die Art. femoralis eingebunden.

11 h. — m. Puls 128.

11 h. 32 m. 5 ccm Urins, röthlich-gelb, etwas durch Blut verunreinigt, welches wahrscheinlich aus der Blase stammte, da der Hund infolge des vorhergehenden Versuchs einen leichten Blasenkatarrh zu haben schien. — Beginn der Infusion.

11 h. 40 m. Ungefähr 1 ccm Urin, welcher höchstens Spuren von Chlorat enthielt (Prüfung mit HCl und Jodkali-Stärkelösung).

12 h. 2 m. Infusion beendet; der Hund hat während der Infusion viel gewinselt, zuweilen geschrieen, doch ging die Infusion sonst ohne Störung von Statten. Die Lösung war von gewöhnlicher Temperatur (etwa 20 °).

12 h. 20 m. Puls 96.

1. bis 6. Blutprobe (11 h. — m., 11 h. 45 m., 11 h. 58 m., 12 h. 2 m., 12 h. 30 h., 12 h. 45 m.) ohne merkliche Veränderung.

1 h. 20 m. 7. Blutprobe, etwas dunkler roth, beim Schlagen nicht vollständig hell werdend. Spectroskopisch bei 1:15 Verdünnung in fünfcentimeterdicker Schicht noch kein Streifen im Roth. Mikroskopisch: Gute Geldrollenbildung, keine Veränderung.

Digitized by Google

1 h. 40 m. 8. Blutprobe, deutlich dunkelroth.

2 h. 30 m. 9. Blutprobe, dunkel-bräunlichroth. Spectroskopisch bei Verdünnung von 1:15 in fünfcentimeterdicker Schicht deutlicher Streifen im Roth; in eincentimeterdicker Schicht noch kein Streifen sichtbar. Mikroskopisch ohne besondere Veränderung.

4 h. 25 m. Der Hund war bisher sehr unruhig; der Puls jetzt sehr frequent, 150 in der Minute, aber regelmässig. Respiration circa 15 in der Minute. Inspiration tief und angestrengt, der Thorax wird gewaltsam erweitert. Pupillen sind weit, reagiren aber auf Licht. 28 ccm Urin, gelb, schwach alkalisch. Specifisches Gewicht 1028.

10. Blutprobe, dunkel-bräunlichroth, wird bei anhaltendem Schlagen nicht heller. Spectroskopisch: Bei Verdünnung von 1:30 in fünfcentimeterdicker Schicht schwacher, aber deutlicher Streifen im Roth; bei Verdünnung von 1:15 dunkler Streifen im Roth. Mikroskopisch keine deutliche Veränderung.

5 h. 10 m. Puls sehr frequent, schwach, aber regelmässig (am Herzen), 175 in der Minute. Der Hund winselt etwas, scheint sich unbehaglich zu fühlen, wirft sich herum, macht jedoch keine besonderen Kraftanstrengungen, scheint vielmehr matt zu sein.

5 h. 15 m. 11. Blutprobe, wie vorige. Mikroskopisch einige kleine, geschrumpfte, auch kugelige Körperchen; einige sehen aus, als ob sich kleine Kügelchen abschnürten (nicht die gewöhnliche Stechapfelform, aber vielleicht nur beiläufiger Befund).

5 h. 30 m. Urin gelb, schwach alkalisch. Die Zunge ist ziemlich dunkelroth, etwas bläulich, besonders die grossen Venen an der Unterfläche.

5 h. 45 m. Puls 160. Die Inspirationen erfolgen eigenthümlich ruckweise, angestrengt, wobei der ganze Thorax in zitternde Bewegung geräth.

5 h. 50 m. 12. Blutprobe, dunkel bräunlichroth; bei Verdünnung von 1:30 in eincentimeterdicker Schicht noch kein Streifen, in fünfcentimeterdicker Schicht schwacher, aber deutlicher Streifen im Roth. Mikroskopisch. Vor dem Defibriniren untersucht: Einzelne kleine, geschrumpfte, mit kleinen Abschnürungen versehene Körperchen.

6 h. 50 m. 13. Blutprobe, ebenso. Puls 160—164. Respiration 12.

7 h. 05 m. 11 ccm Urin, dunkler röthlichgelb, Reaction neutral.

Der Versuch wurde darauf abgebrochen, der Hund abgebunden, worauf derselbe sofort herumlief und etwas Koth entleerte. Im Käfig verhielt er sich sehr ruhig.

Abends 9 h. 30 m. Durch den Katheter werden 25 ccm Urin von dunkel röthlich-brauner Farbe entleert, trüb, aber ohne flockiges Sediment; in dünner Schicht von 1 Centimeter Dicke gelbbraun. Der Urin, sofort unfiltrirt untersucht, lässt zwei deutliche Hämoglobinstreifen und einen sehr schwachen Streifen im Roth erkennen. Filtrirt: Kaum merkbarer Streifen im Roth; Hämoglobinstreifen schwächer. In fünfcentimeterdicker Schicht dunkler, breiter Streifen im Roth (Methämoglobin), welcher fast von gleicher Intensität ist wie der erste Hämoglobinstreifen (der zweite ist nach rechts nicht

Digitized by Google

abgegrenzt). Reaction schwach alkalisch. (Am folgenden Mittag in eincentimeterdicker Schicht nur noch ganz schwache Hämoglobinstreifen; in fünfcentimeterdicker Schicht deutlicher Streifen im Roth; der übrige Theil des Spectrum ziemlich vollständig absorbirt.)

29. Juli Morgens wurden in der Schale unter dem Käfig 35 ccm dunkelrothbraunen, sehr trüben Urins vorgefunden, welcher ein bräunliches Sediment absetzte. Der Urin filtrirt langsam und hinterlässt auf dem Filter einen grünlich-braunen Beschlag, welcher mikroskopisch aus sehr feinkörnigen, glänzenden, grünlichgelben, vielfach zusammengeballten Körnchen besteht, von der gleichen Beschaffenheit wie die früher beobachteten, jedoch im Durchschnitt viel kleiner; ausserdem ziemlich zahlreiche Eiterkörperchen und spärliche, gut erhaltene rothe Blutkörperchen (aus der Blase oder der Vaginalöffnung, welche zum Zwecke des leichteren Catheterismus nach hinten gespalten war). — Reaction neutral.

Der Urin, zur Hälfte mit Wasser verdünnt, lässt in eincentimeterdicker Schicht dunkle Hämoglobinstreifen erkennen, in fünfcentimeterdicker Schicht einen ziemlich schwachen, aber deutlichen Streifen im Roth; das übrige Spectrum absorbirt.

9 h. 30 m. 35 ccm gelben trüben Urins mit einigen weisslichen Flocken durch den Katheter entleert. Reaction neutral. Der Urin enthält noch deutlich nachweisbar Chlorat. Im Laufe des Tages kein Urin mehr.

30. Juli Morgens. 140 ccm röthlichgelben, etwas trüben Urins, welcher noch erkennbare Spuren von Chlorat enthielt. Reaction neutral. Specifisches Gewicht 1026. (Siehe Tabelle auf S. 304.)

Die Urinproben 1—4 (I. während der Infusion), 5—11 (II. bis zur Zeit des spectroskopisch nachgewiesenen Eintrittes der Blutveränderung), 12—15 (III.) wurden mit einander vereinigt, ausserdem der am 30. Juli Morgens gelassene Urin mit dem Waschwasser der Filter der Proben 15—17 (IV.). Die Bestimmung des Chloratgehaltes durch Herrn Prof. Schmidt ergab in

Nr. I	0,3766	$NaClO_3$
= II	2,7748	=
= III	1,1005	=
= IV	0,1455	=
zusammen	4,3974	$NaClO_3$

Daraus ergiebt sich, dass auch in diesem Versuch die ganze eingeführte Chloratmenge bis auf einen sehr geringen Bruchtheil (0,1 g) durch den Urin wieder ausgeschieden wurde. Die sehr geringe Differenz kommt auf Rechnung der Verluste, wobei besonders in Betracht zu ziehen ist, dass durch die 12 nach der Infusion entnommenen Blutproben etwa 40 ccm chlorathaltiges Blut entzogen wurden.

Digitized by Google

Verhalten der Urinsecretion in Versuch VIII.

Nummer	Zeit der Abnahme	Zahl der Minuten	Urinmenge in ccm	Farbe, Reaction, specifisches Gewicht	Abgesonderte Menge in ccm pro Minute	Bemerkungen
1	11 h 40 m	8	1,0	—	0,12	11 h. 32 m. Beginn der Infusion
2	11 h 50 m	10	4,0	Blassgelb	0,4	—
3	11 h 54 m	4	4,0	—	1,0	2. Blutprobe 3. Blutpr. 11 h. 58 m.
4	12 h 2 m	8	12,0	Fast farblos, zieml. neutral	1,5	Infusion beendet 4. Blutprobe
5	12 h 6 m	4	8,0	Fast farblos	2,0	—
6	12 h 15 m	9	15,0	" " R. neutral	1,66	5. Blutpr. 12 h. 20 m.
7	12 h 45 m	30	40,0	Farblos, spec. Gew. 1019	1,4	6. Blutprobe
8	1 h — m	15	17,0	"	1,13	—
9	1 h 20 m	20	16,0	"	0,8	7. Blutprobe
10	1 h 45 m	25	15,0	"	0,6	8. Blutprobe
11	2 h 30 m	45	22,0	Gelblich, React. neutral, sp. Gew. 5—11: 1021	0,48	9. Blutpr. Spectroak. Veränderung const.
12	4 h 25 m	115	28,0	Gelb, R. schwach alkal., spec. Gew. 1028	0,24	10. Blutprobe
13	5 h 30 m	65	15,0	Ebenso	0,23	11. Blutpr. 5 h. 15 m. 12. Blutpr. 5 h. 50 m.
14	7 h 5 m	95	11,0	**Dunkl. röthlichgelb,** Reaction neutral	0,11	13. Blutpr. 6 h. 50 m.
15	9 h 30 m	145	25,0	**Dunkelrothbraun,** R. schwach alkalisch	0,16	Hat inzwischen wahrscheinlich etwas getrunken
16	29. Juli Morgens	720	35,0	**Dunkelrothbraun, sehr trübe mit Sediment,** React. neutr.	0,097	—
17	9 h 30 m		35,0	Gelb, trübe, " "		—
18	30. Juli Morgens	24 St.	140,0	Röthlichgelb, spec. Gewicht 1026	0,097	—

Eine annähernde Berechnung des Procentgehaltes des Blutes zur Zeit der Abnahme der einzelnen Proben, mit Berücksichtigung der eingeführten und ausgeschiedenen Mengen, ergiebt, dass die Blutproben zusammen mindestens 0,1 $NaClO_3$ enthalten haben müssen, wodurch also der Fehler bereits vollständig gedeckt sein würde.

Während der Infusion wurden 0,3766 ausgeschieden, demnach enthielt das Blut am Ende derselben höchstens 4,12 g = 0,91 Proc.; bis zum Eintritt der spectroskopisch nachgewiesenen Blutveränderung waren bereits 3,15 g ausgeschieden, demnach enthielt das Blut zu dieser Zeit nur noch höchstens 1,35 = 0,37 Proc. (wenn man annimmt, dass das Blut inzwischen wieder auf sein ursprüngliches Volumen zurückgekehrt war).

Am folgenden Morgen waren bereits 4,25 g des Salzes ausgeschieden, somit enthielt das Blut jetzt nur noch 0,25 = 0,07 Proc.

Digitized by Google

Von Interesse ist, dass also die Blutveränderung im Leben zu einer Zeit eintrat, als bereits der Höhepunkt des Salzgehaltes längst überschritten war, wenn auch der spectroskopische Nachweis desselben (mit den mir zu Gebote stehenden Hülfsmitteln) sich nicht ganz mit dem thatsächlichen Eintritt der Methämoglobinbildung deckt, da diese an der makroskopischen Farbenveränderung schon eine Stunde vorher wahrgenommen werden konnte. Indess zeigt das weitere Verhalten des Blutes vor dem Spectroskop, dass in der Zeit von 2 h. 30 m. bis 4 h. 25 m. noch eine Zunahme der Methämoglobinbildung eintrat, obwohl in dieser Zeit der Chloratgehalt des Blutes bereits erheblich unter 0,37 gesunken sein musste.

Muthmaasslicher höchster Chloratgehalt des Blutes in Versuch VIII.

Nr. der Blutprobe	Zeit der Abnahme	Muthmaasslich. Blutquantum	Ausgeschiedenes $NaClO_3$	Gehalt des Blutes an $NaClO_3$	in Proc.	Bemerkungen
1	11 h — m	360	0	0	0	—
2	11 h 45 m	400	—	1,8	0,45	—
3	11 h 58 m	400	0,15	2,85	0,7	3,0 infundirt
4	12 h 2 m	450	**0,3766**	**4,12**	**0,91**	Infusion beendet
5	12 h 20 m	400	0,78	3,72	0,9	—
6	12 h 45 m	400	1,60	2,90	0,72	—
7	1 h 20 m	360	2,21	2,29	0,6	—
8	1 h 40 m	360	2,71	1,79	0,5	—
9	2 h 30 m	360	**3,1514**	**1,35**	**0,37**	Blutveränderung spect. nachweisb.
10	4 h 25 m	360	3,35	1,15	0,318	—
11	5 h 15 m	360	?	?	?	—
12	5 h 50 m	360	?	?	?	—
13	6 h 50 m	360	3,54	0,96	0,27	—
14	29. Juli Morgens	360	**4,2519**	**0,248**	**0,069**	—

Das Verhalten der Blutproben in den nächsten Tagen.

29. Juli. Alle Proben haben gut abgesetzt, das Serum fast farblos, nur in den Proben 10—13 schwach röthlich. Die Farbe der abgesetzten Blutkörperchen ist noch fast ebenso wie gestern, Nr. 5 und 6 etwas dunkler.

30. Juli. Das Serum der ersten Proben fängt an der Grenze der Blutkörperchen an, etwas röthlich zu werden, bei Nr. 10—13 zunehmende schwach röthliche Färbung.

31. Juli. (Serum und Blutkörperchen durch Schütteln wieder vereinigt.)

Nr. 1. Dunkelroth, nach dem Schütteln hellroth. (Chloratgehalt = 0.)

Nr. 2. Dunkelrothbraun, trübe. Bei Verdünnung 1 : 15 in eincentimeterdicker Schicht ziemlich dunkler Streifen im Roth. (Chloratgehalt circa 0,3 Proc.)

Nr. 3. Dunkelbraun, lackfarbig, bei Verdünnung 1 : 15 in eincentimeterdicker Schicht schwache Oxyhämoglobinstreifen, deutlicher Streifen

Digitized by Google

im Roth, etwas stärker als der erste Oxyhämoglobinstreifen. (Chloratgehalt circa 0,75 Proc.)

Nr. 4. Ebenso, etwas trübe, reiner braun; Methämoglobin- und Oxyhämoglobinstreifen ungefähr gleich stark. (Chloratgehalt circa 0,9 Proc.)

Nr. 5. Ebenso, etwas mehr lackfarbig. (Chloratgehalt circa 0,8 Proc.)

Nr. 6. Ebenso, lackfarbig. (Chloratgehalt circa 0,7 Proc.)

Nr. 7. Ebenso, doch etwas mehr rothbraun. (Chloratgehalt circa 0,6 Proc.)

Nr. 8. Dunkelbraunroth, trübe. (Chloratgehalt circa 0,7 Proc.)

Nr. 9. Wie Nr. 6. Bei Verdünnung 1:15 in eincentimeterdicker Schicht dunkler Streifen im Roth. (Chloratgehalt circa 0,37 Proc.)

Nr. 10. Schmutzig dunkelroth; bei derselben Verdünnung ganz schwache Spur eines Streifens im Roth.

Nr. 11. Kirschroth, dunkel lackfarbig.

Nr. 12. Schmutzig bläulichroth, trübe.

Nr. 13. Schmutzig roth, trübe. Bei Verdünnung von 1:15 in eincentimeterdicker Schicht kein Streifen im Roth, in fünfcentimeterdicker Schicht ganz schwache Spur.

Dies Verhalten lehrt erstens, dass eine Lösung der rothen Blutkörperchen im Leben höchstens in den Proben 10—13 begonnen haben konnte, doch war die röthliche Färbung des Serum so geringfügig, dass kaum Werth darauf zu legen ist. (Es muss bemerkt werden, dass bei der Abmessung der Blutproben für die spectroskopische Untersuchung vermittelst einer graduirten Pipette eine minimale Verunreinigung mit Wasser nicht immer zu vermeiden war.) Nach 3 mal 24 Stunden hatte der Methämoglobingehalt der Proben 10 bis 13 durch nachträgliche Reduction bereits erheblich abgenommen. Es war also in diesen Proben der Chloralgehalt zu gering, um eine länger andauernde Methämoglobinbildung hervorzubringen. In der Probe 9 dagegen, in welcher der Methämoglobingehalt bereits unmittelbar nach der Entnahme nachweisbar gewesen war, war derselbe stärker geworden, indem sich hier die postmortale Einwirkung des $NaClO_3$ mit der bereits intra vitam stattgehabten summirte.

Daraus geht aber hervor, dass die Methämoglobinbildung im lebenden und im todten Blute nicht in derselben Weise stattfindet, denn während im letzteren die Methämoglobinbildung mit dem Chloratgehalt (abgesehen von Temperaturveränderung) gleichen Schritt hält, nahm dieselbe hier, wie wir sahen, ihren Anfang, nachdem der höchste Chloratgehalt bereits längst überschritten war, und sie erreichte ihren Höhepunkt, als ein Procentgehalt an Chlorat eingetreten war, welcher an und für sich gar nicht hingereicht haben würde, um im todten Blute bei gleicher Temperatur und in derselben Zeit eine Methämoglobinbildung hervorzurufen. Zur Erklärung dieser

Digitized by Google

so paradoxen Erscheinung ist man, wie mir scheint, zu der Annahme gezwungen, dass durch die vorhergegangene stärkere Concentration des Salzes eine Veränderung vor sich gegangen sein muss, welche nachträglich die Umwandlung des Blutfarbstoffes zur Folge hatte. Dass diese Veränderung aber nicht, wie man leicht annehmen könnte, einfach in einer Lösung der rothen Blutkörperchen bestand, glaube ich bereits erwiesen zu haben.

Versuch IX. *Dauer der Infusion 10 Minuten:*

Dieselbe Hündin, welche sich inzwischen vollkommen erholt hat. Das Gewicht war ziemlich genau dasselbe wie früher (unmittelbar vor dem Versuch 4420 g). Der Versuch wurde in derselben Weise angestellt, wie die beiden vorhergehenden, nur mit dem Unterschied, dass die Lösung (4,5 $NaClO_3$ in 90 Aq.) in Zeit von 10 Minuten möglichst gleichmässig infundirt wurde. Zur Infusion wurde diesmal die Jugularis interna, zur Abnahme der Blutproben die Carotis derselben Seite benutzt. Vor Beginn des Versuches wurde der Katheter eingelegt und der Urin von diesem Zeitpunkt an aufgesammelt; die Abnahme der Urinproben erfolgte mit Ausnahme der ersten von 10 zu 10 Minuten, später in grösseren Zwischenräumen. Die Abnahme der Blutproben fand gleichzeitig mit der der Urinproben statt. Die Infusion erfolgte ohne jede Störung; die Lösung, welche anfangs auf Bluttemperatur gebracht war, hatte sich mittlerweile etwas abgekühlt. Die Einlegung der Canülen geschah in leichter Chloroformnarkose.

20. October 1886. 11 h. 30 m. (nach dem Aufbinden, vor Beginn des Versuches) betrug die Temperatur in der Vagina 38,8° C., Puls 120, Respiration 18.

12 h. 20 m. Beginn der Infusion. Vorher 1. Blutprobe, hellroth.

12 h. 26 m. Puls 90. Respiration 16.

12 h. 30 m. Ende der Infusion. Puls 84, zuweilen aussetzend.

12 h. 35 m. 2. Blutprobe, in zwei Hälften von je 2 ccm, von denen die eine sofort geschlagen, die andere der Gerinnung überlassen wurde. Farbe hellroth. Mikroskopisch ohne erkennbare Veränderung.

12 h. 40 m. Temperatur 37,1. Puls 84. Hund verhält sich ruhig, winselt ab und zu.

1 h. — m. 3. Blutprobe, ein wenig dunkler als Nr. 2. Mikroskopisch ohne Veränderung. Spectroskopisch bei Verdünnung von 1:15 in eincentimeterdicker Schicht noch keine Andeutung eines Streifens im Roth. Athem kurz und stossweise; die Exspiration meist mit kurzem bellenden Laut. Puls 112.

1 h. 15 m. Der Hund zuweilen etwas unruhig; die Klemme an der Carotis durch Abschütteln gelöst, wobei etwa 10 ccm Blut verloren gingen. Puls 104, zeitweise aussetzend.

1 h. 20 m. 4. Blutprobe. Farbe etwas mehr bräunlichroth, doch ist der Farbenunterschied sehr gering. Mikroskopisch keine Veränderung. Spectroskopisch in Verdünnung von 1:15 in eincentimeterdicker Schicht kein Streifen im Roth. Die Conjunctivalgefässe sind blass, die Zunge bläulichroth.

1 h. 30 m. Respiration unregelmässig, meist stossweise, mit langer Pause. Puls 90.

Digitized by Google

1 h. 50 m. 5. Blutprobe, etwas dunkler, bräunlichroth, mikroskopisch ohne Veränderung. Spectroskopisch bei Verdünnung von 1:15 in eincentimeterdicker Schicht und 1:30 in fünfcentimeterdicker Schicht noch kein Streifen im Roth (später wurde eine schwache Absorption an der Stelle des Methämoglobinstreifens in dieser Probe constatirt. Es stellte sich heraus, dass die Gläser des Apparates trübe gewesen waren). Jede Exspiration ist von einem kurzen heiseren Schrei begleitet.

2 h. — m. Puls circa 100, aber sehr ungleichmässig, in der langen Athempause langsam, während der Inspiration schneller.

2 h. 20 m. 6. Blutprobe, dunkelbraunroth, beim Schlagen gar nicht heller werdend. Spectroskopisch: Verdünnung 1:30 in fünfcentimeterdicker Schicht schwache Absorption im Roth; bei Verdünnung von 1:60 in fünfcentimeterdicker Schicht ist dieselbe kaum bemerkbar. Mikroskopisch ohne Veränderung. Temperatur in ano 37,2. Puls am Herzen circa 120, sehr ungleichmässig, in 5 Secunden 6—8 Schläge, in den nächsten 12—15. Respiration sehr langsam, unregelmässig, oberflächlich, kaum 10mal in der Minute.

3 h. 45 m. Puls sehr frequent, schwächer fühlbar, 150 in der Minute. Der Hund liegt meist sehr ruhig und macht den Eindruck grosser Mattigkeit; ab und zu kurzes Stöhnen. Zunge dunkel livide.

3 h. 50 m. 7. Blutprobe, dunkelbraunroth. Dieselbe zeigt mikroskopisch in sehr dünnen Schichten, ohne Zusatz, keine Spur von Veränderung, keine sogenannten Schatten von rothen Körperchen. Spectroskopisch: Verdünnung 1:15 in eincentimeterdicker Schicht breites Absorptionsband im Roth. Verdünnung 1:30 in eincentimeterdicker Schicht schwache Verdunkelung. Verdünnung 1:60 in fünfcentimeterdicker Schicht dunkler Streifen an derselben Stelle. Puls sehr frequent, 150—160, nicht aussetzend. 9—10 schwache, meist etwas seufzende Athemzüge.

4 h. 15 m. Puls 168, sehr klein und schwach (am Herzen). Athem äusserst oberflächlich. Zunge sehr dunkel livide; Gefässe an der Unterfläche fast schwärzlich.

4 h. 40 m. 8. Blutprobe, dunkelrothbraun, fast chocoladenbraun. Mikroskopisch keine Veränderung erkennbar. Spectroskopisch Verdünnung 1:15 in eincentimeterdicker Schicht dunkles Band im Roth. Bei Verdünnung 1:30 in eincentimeterdicker Schicht ist dasselbe noch schwach sichtbar.

5 h. 10 m. Puls circa 170, sehr schwach. Athemzüge sehr flach, etwa 12 in der Minute. Der Hund ist äusserst matt, vollkommen ruhig. Temperatur 36,7 in ano.

5 h. 40 m. 9. Blutprobe (bei Abendbeleuchtung dunkelrothbraun, fast chocoladenbraun). Spectroskopisch: Bei Verdünnung 1:30 in eincentimeterdicker Schicht noch deutlicher Streifen im Roth; bei Verdünnung 1:60 in eincentimeterdicker Schicht kaum erkennbare Absorption im Roth, die beiden Hämoglobinstreifen sehr verblasst; in fünfcentimeterdicker Schicht dunkler Streifen im Roth.

6 h. — m. Der Versuch musste abgebrochen werden. Der Hund war nicht mehr im Stande, sich aufzurichten, konnte kaum den Kopf heben.

7 h 45 m. Der Hund liegt wie todt im Kasten, er athmet indess noch verhältnissmässig gut, auch scheint sich der Herzschlag etwas gehoben zu haben, circa 115 in der Minute. Hat festen Koth entleert.

Digitized by Google

Als um 10 Uhr Abends nachgesehen wurde, war das Thier todt, anscheinend erst vor Kurzem gestorben.

Section am 21. October 1886 Vormittags 10 Uhr (Temperatur während der Nacht höchstens 10°).

Völlige Starre. Musculatur von dunkelbraunrother Farbe. Blut in den Gefässen dunkelrothbraun, chocoladenfarbig.

Das Herz stark gefüllt mit grösstentheils weichen Cruormassen und flüssigem Blut von dunkelbrauner Farbe, welches durch die Vorhöfe und die grossen Venen fast schwarz hindurchschimmert. In dünnen Schichten ist das Blut dunkelrothbraun, trübe (nicht lackfarbig).

Lungen hellgraubraun, lufthaltig, nicht ödematös. Von der Schnittfläche entleert sich flüssiges braunes Blut.

Milz nicht vergrössert, 12 cm lang, vorn 3,5, in der Mitte 2 cm breit, 12 g schwer. Consistenz sehr derb, Durchschnitt dunkelbraun.

Nieren äusserlich von dunkelbrauner Farbe. Rinde auf dem Durchschnitt intensiv graubraun mit heller Streifung der Markstrahlen. Grenzschicht dunkler, mehr rothbraun; Mark gegen die Spitze der Pyramiden hin heller. Blase sehr eng contrahirt, leer. Schleimhaut graubräunlich.

Die Gefässe des ziemlich fettreichen Mesenterium nicht besonders stark gefüllt, schwärzlich. Der Magen stark gefüllt mit Fleischresten. Seine Schleimhaut glatt, in der Pylorusgegend dunkelrauchgrau, weiter aufwärts mehr grauroth, etwas ungleichmässig, entsprechend den Längsfalten. Die Schleimhaut des Jejunum ebenfalls nicht ganz gleichmässig geröthet, vielfach mit dunkleren bräunlichrothen Flecken, die jedoch beim Aufgiessen von Wasser sich ebenfalls nur als Gruppen stärker blutgefüllter Zotten erweisen. In den unteren Theilen des Dünndarmes ist die Schleimhaut weniger geröthet; der Darm eng zusammengezogen, fast leer; im Dickdarm etwas feste Fäcalmassen.

Die Leber sehr dunkelbraun, blutreich. In der Gallenblase hellgelbe Galle. — Das Gehirn, abgesehen von der dunklen Farbe des Blutes, ohne Veränderung.

Bei der mikroskopischen Untersuchung des Leichenblutes fanden sich auch am folgenden Nachmittag nur sehr wenig entfärbte rothe Blutkörperchen. — Die Untersuchung der gehärteten Organe, besonders der Nieren, ergab keine bemerkenswerthe pathologische Veränderung.

Das Verhalten der Urinsecretion während des Versuchs war folgendes:

Nummer	Zeit der Abnahme	Zahl der Minuten	Urinmenge in ccm	Farbe, Reaction, specifisches Gewicht	Abgesonderte Menge in ccm pro Minute	Bemerkungen
1	12 h 26 m	6	2,5	Gelb, Reaction neutral	0,6	12 h. 20 m. Beginn der Infusion
2	12 h 30 m	4	8,9	Fast farblos	2,0	Infusion beendet, Blutprobe 2
3	12 h 40 m	10	17,5	" "	1,75	—
4	12 h 50 m	10	19,0	" "	1,9	—
5	1 h — m	10	27,0	" "	2,7	Blutprobe 3

Digitized by Google

Nummer	Zeit der Abnahme	Zahl der Minuten	Urinmenge in ccm	Farbe, Reaction, specifisches Gewicht	Abgesonderte Menge in ccm pro Minute	Bemerkungen
6	1 h 10 m	10	21,0	Specifisches Gew. 1—6 zusammen 1011,5	2,1	—
7	1 h 20 m	10	14,0	Schwach gelblich	1,4	Blutprobe 4
8	1 h 30 m	10	11,0	" "	1,1	—
9	1 h 40 m	10	7,5	" "	0,75	—
10	1 h 50 m	10	7,0	Specifisches Gew. 7—10 zusammen 1014,5	0,7	Blutprobe 5
11	2 h — m	10	8,0	" "	0,8	—
12	2 h 20 m	20	13,0	" "	0,65	Blutprobe 6
13	2 h 40 m	20	8,0	" "	0,4	—
14	3 h — m	20	9,5	Blassgelb	0,475	—
15	3 h 20 m	20	8,5	Specifisch. Gew. 11—15 zusammen 1017	0,425	—
16	3 h 40 m	20	2,5	Gelb	0,125	Blutprobe 7
17	4 h — m	20	2,5	"	0,125	—
18	4 h 40 m	40	1,5	"	0,075	Blutprobe 8
19	5 h 40 m	80	4,0	"	0,050	Blutprobe 9
20	6 h — m			Specifisch. Gew. 16—20 zusammen 1021		—

Die Harnproben 1—10 und 11—20 wurden mit einander vereinigt (Nr. I 135 ccm, von Beginn der Infusion bis zum ersten Eintritt der Blutveränderung. Nr. II 57,5 ccm, von diesem Zeitpunkt bis zum Tode). Die Untersuchung (durch Herrn Prof. Schmidt) ergab in

Nr. I 1,658 $NaClO_3$
Nr. II 0,798 "
zusammen 2,456 $NaClO_3$

Mit Zugrundelegung der früher angenommenen Verhältnisse berechnet sich demnach der muthmaassliche Procentgehalt des Blutes in diesem Versuche folgendermaassen:

Nr. der Blutprobe	Zeit der Abnahme	Muthmaasslich. Blutquantum	Ausgeschieden	Gehalt des Blutes an Chloral	in Proc.	Bemerkungen
1	12 h — m	360 ccm	0	0	0	—
2	12 h 35 m	450 "	—	4,5	1,0	Infusion beendet
3	1 h — m	375 "	0,9	3,6	0,96	—
4	1 h 20 m	360 "	1,327	3,173	0,88	—
5	1 h 50 m	360 "	**1,658**	**2,842**	**0,786**	Beginn der Blutveränderung
6	2 h 20 m	360 "	1,952	2,548	0,7	Dies. spectroskopisch deutl. nachweisbar
7	3 h 50 m	360 "	2,344	2,156	0,6	—
8	4 h 40 m	360 "	2,40	2,1	0,583	—
9	5 h 40 m	360 "	**2,456**	**2,044**	**0,566**	—

Digitized by Google

Verhalten der Blutproben am folgenden Tage, 21. October, Mittags 12 Uhr:

Sämmtliche Proben haben über Nacht im kühlen Zimmer bei circa 10° gestanden; die meisten haben gut abgesetzt. Diejenigen Proben, bei welchen nichts bemerkt ist, sind defibrinirt, bei den übrigen bedeutet a die geronnene, b die defibrinirte Probe.

Nr. 1. Hellroth, das abgesetzte Serum blassröthlich.

Nr. 2 a. Der zusammengezogene Cruor roth, oben hellroth, von reichlichem Serum von sehr blassröthlicher Farbe umgeben; am Boden eine Schicht abgesetzter Blutkörperchen von rother Farbe.

Nr. 2 b. Serum klar, in dicker Schicht blassröthlich, in dünner fast farblos. Abgesetzte Blutkörperchen hellroth.

Nr. 3 a. Oberer Rand des Cruor hellroth; Serum blassröthlich.

Nr. 3 b. Serum in dünner Schicht ganz schwach gelblich, die unteren Schichten mit röthlichem Schimmer.

Nr. 4. Farbe der Blutkörper etwas dunkler als 3; Serum ebenso.

Nr. 5. Abgesetzte Blutkörper deutlich dunkler braunroth, der obere Rand heller roth. Serum schwach röthlich mit leicht bräunlichem Schimmer.

Nr. 6 a. Wenig dunkler als 5, der obere Rand nicht heller. Serum etwas dunkler röthlich, besonders in den tieferen Schichten.

Nr. 7 a. Cruor dunkelbraunroth; Serum in der Tiefe leicht bräunlich.

Nr. 7 b. Ebenso; Serum nicht deutlich abgesondert.

Nr. 8 a. Dunkelbraunroth; Serum an der Oberfläche fast farblos, in der Tiefe etwas bräunlich.

Nr. 8 b. Ebenso.

Nr. 9 a. Dunkelbraunroth, noch etwas dunkler als vorige. Serum oberflächlich fast farblos, in dickerer Schicht, besonders in der Tiefe leicht bräunlich.

Nr. 9 b. Aehnlich.

Die verdünnten Proben, welche gestern zur spectroskopischen Untersuchung gedient hatten, sind unverändert geblieben und zeigen auch am Abend des 21. October das gleiche spectroskopische Verhalten. Das dem Herzen entnommene Blut des todten Thieres zeigt am Abend 7 Uhr ziemlich dasselbe Verhalten wie die Proben 8 und 9. Die Oxyhämoglobinstreifen der Probe 8 sind bei Verdünnung von 1:60 von ziemlich derselben Intensität, wie die der Probe 4 bei Verdünnung 1:120.

Das Verhalten der Blutproben ergiebt, dass seit der Abnahme derselben im Laufe von 24—18 Stunden keine bemerkbare Veränderung des Blutfarbstoffes eingetreten ist, ja gerade die ersten Proben 2—4, welche am reichlichsten Chlorat enthalten mussten, zeigen noch keine Veränderung der Farbe. Die übrigen lassen noch genau denselben Farbenton erkennen, wie bei der Abnahme. Bemerkenswerth ist ferner, dass das Serum überall nur schwache Spuren von gelöstem Blutfarbstoff erkennen lässt. Die erste Probe, welche noch vor der Infusion entnommen war, zeigt genau dieselbe Farbe des Serum wie die beiden nächstfolgenden. In den späteren Proben hat das Serum in der tieferen Schicht ein etwas bräunliches Colorit, welches also auf eine Spur beigemischten

Digitized by Google

Methämoglobins hindeutet, indess ist auch diese Färbung so gering, dass sie nicht auf eine bereits vorher (intra vitam) stattgehabte Lösung der rothen Blutkörperchen hinweist. Die mikroskopische Untersuchung stimmte mit diesem Verhalten überein.

Am 21. October waren die Proben grösstentheils dunkler geworden, besonders zeigt auch das Serum eine röthlichbraune, in den Proben 7—9 sogar dunkelbraune Farbe. Am reinsten braun war die Probe 8, welche auch spectroskopisch nur sehr schwache Oxyhämoglobinstreifen erkennen liess. Im Gegensatz dazu war die hellrothe Farbe der Probe 2b auffallend, deren abgesetztes Serum noch ebenso blassröthlich war, wie am Tage vorher. Die geronnene Probe 2a zeigte dagegen nach dem Schütteln eine sehr dunkelrothbraune Farbe. Die mikroskopische Untersuchung der Proben ergab eine fortschreitende Auflösung der rothen Blutkörperchen, ungefähr gleichen Schritt haltend mit der Braunfärbung. Die Probe 2, welche doch am meisten Chloral enthielt, zeigte noch keine bemerkbare Auflösung oder Bildung von sogenannten Schatten. Die Blutkörperchen waren meist etwas verkleinert und zackig. Probe 3 liess nur wenig entfärbte blasse Blutkörperchenschatten wahrnehmen, ausserdem zackige Blutkörperchen; ähnlich Nr. 4. Die Proben 5—7, deren Serum bereits dunkelbräunlich war, zeigten sehr zahlreiche „Schatten", welche in Nr. 8 und 9 noch massenhafter waren. Das Serum war auch bei mikroskopischer Betrachtung deutlich gefärbt. Die farblosen Blutkörperchen waren besonders in den letzten Proben stark gequollen.

Es geht aus diesem Verhalten hervor, dass die Lösungserscheinungen an den rothen Blutkörperchen nicht mit dem Chloratgehalt zunehmen, sondern umgekehrt. In der Probe 2 hatte der hohe Chloratgehalt des Serum wie eine conservirende Salzlösung gewirkt [1]), während diejenigen Proben, welche im Leben bereits den Einfluss des chlorsauren Salzes in zunehmendem Grade an der dunkleren Färbung erkennen liessen, jetzt auch die stärksten Lösungserscheinungen zeigten. Zweifellos bestanden diese letzteren im frischen Blute noch nicht; sie können höchstens so minimal gewesen sein, dass sie übersehen werden konnten, und kamen also noch nicht in Betracht. Zweifellos deutet aber die nachträgliche gesteigerte Lösung darauf hin, dass diese Blutkörperchen bereits intra vitam eine Alteration erlitten hatten, welche sie schneller dem Zerfall, der Lösung preisgab, und der Ausdruck dieser Alteration kann nur in der Umwandlung des Blutfarbstoffes unter dem Einfluss des Chlorates gesucht werden.

1) Vgl. auch v. Mering, Wirkung des Ferricyankaliums auf Blut. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. VIII. S. 186.

Digitized by Google

Da die drei vorhergehenden Versuche, abgesehen von der Zeit, innerhalb welcher die Salzlösung infundirt wurde, fast genau unter den gleichen Bedingungen stattfanden, so gestatten dieselben ziemlich genaue Vergleiche in Bezug auf die Secretion des Urins, die Ausscheidung des Salzes durch denselben und den Gehalt des Blutes an Chlorat zu verschiedenen Zeiten. Die Zahlen für den letzteren haben freilich, aus Mangel an directen Untersuchungen des Blutes, nur einen sehr relativen Werth, da erstens die Blutmenge des Thieres nicht so genau bekannt ist und das Volum des Blutes je nach der Einführung der Salzlösung und der Ausscheidung durch den Urin überdies wechselt. Dazu kommt, dass der Austausch von Wasser und Salz zwischen Blut und Geweben nicht genauer bekannt ist, und dass das Blut bei dem einen Versuch von vorn herein wasserreicher gewesen sein kann, als bei dem anderen. Immerhin können diese Differenzen kaum sehr beträchtlich sein, abgesehen von den plötzlichen Schwankungen der Blutmenge durch die directe Einführung der Salzlösung, welchen nach Möglichkeit Rechnung getragen wurde. Im Ganzen ist anzunehmen, dass dieselben Fehler bei allen drei Versuchen in ziemlich gleicher Weise auftraten. Unter der Voraussetzung eines bestimmten Blutquantums ist natürlich der Procentgehalt an Chlorat nur für denjenigen Zeitpunkt einigermaassen sicher zu berechnen, bis zu welchem die Menge des ausgeschiedenen Salzes direct bestimmt ist, während die Zwischenglieder der Reihe, welche mit Berücksichtigung der in jedem Zeitabschnitt ausgeschiedenen Urinmenge ermittelt wurden, nur annähernd richtig sein können, da der Gehalt des Urins an ausgeschiedenem Chlorat sich in den einzelnen Zeitabschnitten nicht gleich bleibt. Im Ganzen ist anzunehmen, dass der Procentgehalt des Blutes in dem späteren Stadium der Versuche etwas zu niedrig gerechnet ist, da die Blutmenge in der kurzen Zeit wahrscheinlich noch nicht ganz auf ihr ursprüngliches Volum von circa 360 ccm zurückgekehrt war.

Das Verhalten der Urinsecretion und des Chloratgehaltes des Blutes ist aus den umstehenden Curven ersichtlich.

Aus der Betrachtung der Curven ergeben sich am deutlichsten folgende Thatsachen:

Versuch 7. Die Secretion des Urins steigt während der Infusion und erreicht kurz nach derselben ihre grösste Höhe, um dann ziemlich allmählich wieder herabzusinken.

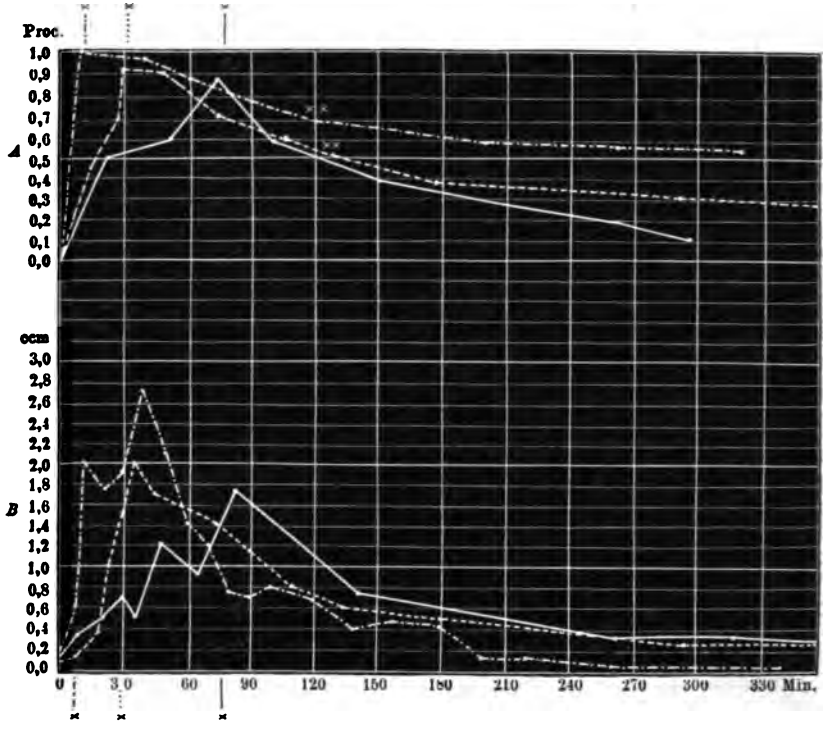
Der muthmaassliche Procentgehalt des Blutes an $NaClO_3$ fällt von seiner grössten Höhe am Ende der Infusion (0,86) ebenfalls ziemlich allmählich und sinkt in 225 Minuten bis auf 0,11. Indess ist anzunehmen, dass der Procentgehalt nach der Infusion thatsächlich schneller ge-

Digitized by Google

sunken ist, da die ersten Urinmengen jedenfalls viel mehr Chlorat enthalten haben als die späteren.

Versuch 8. Die Harnsecretion steigt während und kurz nach der Infusion sehr schnell, um dann langsam abzusinken, und zwar hält sich die Curve der Secretion auf einer geringeren Höhe als im vorigen Versuch.

Der muthmaassliche Procentgehalt des Blutes fällt bedeutend langsamer als in letzterem und hält sich im weiteren Verlaufe beträchtlich höher.



——— Versuch 7. ..... Versuch 8. —·—·—·— Versuch 9.

A Curve des muthmaasslichen Procentgehaltes des Blutes. *B* Curve der Harnsecretion. Die durchschnittlich in der Minute abgesonderte Harnmenge ist am Ende jedes Zeitabschnittes (der jedesmaligen Abnahme der Urinprobe entsprechend) eingetragen. Der Nullpunkt der Abscissenaxe bezeichnet den Beginn der Infusion, × das Ende derselben, ×× den Zeitpunkt des Eintrittes der dunklen Blutfarbe.

Versuch 9. Die Secretion steigt während und nach der Infusion sehr schnell, um dann ebenso schnell unter die beiden vorigen Curven zu sinken.

Umgekehrt erfolgt das Absinken des Procentgehaltes nach der Infusion sehr viel langsamer, so dass zur Zeit des Todes derselbe noch weit über den gleichzeitigen Procentgehalt in den beiden vorigen Versuchen bleibt.

Digitized by Google

In Versuch 7 ging das Blut von seinem höchsten Procentgehalt (0,86) auf 0,6 Proc. in 30 Minuten, in Versuch 8 (von 0,9) in 78 Minuten, in Versuch 9 (von 1,0) in 180 Minuten herab und auf den muthmaasslichen Procentgehalt von 0,5 Proc. in 55, resp. 100, resp. 310 Minuten.

Je schneller also die ganze Salzlösung infundirt wurde, desto langsamer und unvollkommener geschah die Ausscheidung und desto länger behielt das Blut einen höheren Gehalt an $NaClO_3$.

Je schneller die Infusion stattfand, desto plötzlicher war auch die darauf folgende Steigerung der Harnabsonderung, desto schneller erfolgte aber auch der Abfall derselben; je langsamer die Infusion, desto allmählicher sank die Harnausscheidung.

Zur Erklärung dieser Thatsachen können verschiedene Möglichkeiten in Frage kommen. Entweder kann ein Absinken des Blutdruckes unter dem Einfluss der Giftwirkung die verminderte Ausscheidung zur Folge haben, oder die Leistungsfähigkeit der Niere wird um so schneller erschöpft, je stärker sie in Anspruch genommen war, oder endlich durch die stark vermehrte Ausscheidung tritt eine derartige Wasserverarmung des Blutes ein, dass die weitere Absonderung sehr herabgesetzt wird. Die letztere Annahme hat am meisten für sich. Es ist eine bekannte Thatsache, dass zur Ausschwemmung einer gewissen Salzmenge aus dem Blut eine entsprechende Wassermenge erforderlich ist; ist diese nicht vorhanden, resp. durch die vorhergegangene abnorm starke Ausscheidung, durch welche mehr als das Doppelte der eingeführten Flüssigkeit in kurzer Zeit entfernt wurde, erschöpft, so sistirt die Ausscheidung und es tritt dementsprechend Retention des Salzes im Blute ein. Ein Absinken des Blutdruckes kann selbstverständlich in demselben Sinne mitwirken, indess treten die deutlichen Zeichen des sinkenden Blutdruckes erst später, zur Zeit des Beginnes der Blutveränderung ein. Genaueres liesse sich darüber erst durch manometrische Bestimmung feststellen.

(Fortsetzung folgt.)

Digitized by Google

BERICHTIGUNGEN.

XXII. Band.

Seite 214, Zeile 1 von oben, lies Marchand's statt v. Mering's.
" 230, letzte Zeile von unten, lies Peroxyhämoglobin statt Paroxyhämoglobin.

XXIII. Band.

Seite 141, Tabelle III, Nr. 15, statt 0,434 lies 0,304.
" " " " " 16, statt 0,038 und 0,005 lies 1,038 und 1,005.
" 143, Zeile 9 von unten statt „Kühen" lies „Hühnern".

Digitized by Google

XIII.

Aus dem pharmakologischen Universitäts-Institute zu Dorpat.

Zur Frage über die Ausscheidung des Eisens aus dem Thierkörper und zur Frage über die Mengen dieses Metalls bei hungernden Thieren.

Von

Dr. med. St. Szcz. Zaleski,

Assistenten des pharmakolog. Univ.-Inst. und Docenten der phys. Chemie am Veter.-Inst. zu Dorpat.

Die Ausscheidung des Eisens aus dem Thierkörper bleibt bis zur Zeit eine Streitfrage. Viele Umstände haben dazu beigetragen: einerseits die Schwierigkeiten der chemischen Analyse, besonders wenn es sich um ganz geringe Eisenmengen handelt, denn unentbehrlich sind in diesem Falle vollständig eisenfreie Reagentien; andererseits der Mangel an positiven Angaben über die Resorption und Assimilation des Eisens aus der Nahrung und aus den Präparaten; schliesslich die Nichtberücksichtigung der physiologischen Bedingungen hinsichtlich der Anwesenheit des Eisens in gewissen Organen. Die Arbeiten der letzten Zeit haben diese Mängel wesentlich ergänzt, so dass eine endgültige Lösung dieser, immer noch zweifelhaften Frage heutzutage nicht unmöglich erscheint.

Das physiologisch mit der Nahrung aufgenommene Eisen gelangt, nach Erfüllung seiner Rolle im Organismus, auf verschiedenen Wegen zur Ausscheidung. Aus den Untersuchungen von Gorup-Besanez, Anselmino, Herberger, Vitale und Latini, Thénard, Schottin und Kollmann[1]) sollte man schliessen, dass unser Organismus einen geringen Theil seines Eisens schon mit dem Schweiss verliert, obwohl Lehmann ganz entgegengesetzter Meinung ist, indem er die geringen Mengen des Eisens im Schweiss von der Verunreinigung dieses Se-

1) Bei der Zusammenstellung der Literatur benutzte ich theilweise Originalabhandlungen, soweit ich dieselben in der hiesigen Universitätsbibliothek und der Bibliothek des Veterinärinstitutes finden konnte, theilweise aber Jahresberichte und eine literarische Studie von Scherpf sub tit.: „Die Zustände und Wirkungen des Eisens im gesunden und kranken Organismus". Spt.-Abdr. aus Rossbach's pharmakolog. Unters. II., wo die ganze Literatur des Eisens im Thierkörper bis zum Jahre 1877 angeführt und besprochen ist.

Digitized by Google

cretes mit der sich abschichtenden Epidermis sowohl, wie mit anderen Hautproducten in Abhängigkeit stellt. Dagegen haben im Speichel das Eisen als einen constanten Bestandtheil Gorup-Besanez, Wright und Enderlin gefunden. Auch die Speichelconcremente sind eisenhaltig, wie es Humbert und Lassaigne nachgewiesen haben. Jedoch die Hauptwege zur Ausscheidung des Eisens der Nahrung bilden andere Säfte des Darmtractus nebst dem Harn.

Der Magensaft ist, nach den Analysen von E. Wild, Braconnot, Berzelius, Frerichs, Thiedemann und Gmelin, Cl. Bernard, A. Mayer, C. Schmidt, Grünwaldt u. A. sowohl, wie meinen eigenen, stets eisenhaltig. Nach den Berechnungen von Scherpf, der sich auf die Angaben von C. Schmidt und Grünwaldt stützt, wird aus dem Magen eines gesunden Menschen täglich circa 0,03 g Fe ausgeschieden. In den Secreten fast sämmtlicher Schleimhäute, hauptsächlich aber der des Darmtractus, wurde das Eisen von A. Mayer, Buchheim, Bidder und Schmidt, Gorup-Besanez und Wood entdeckt, woraus von den angeführten Forschern geschlossen wird, dass das Eisen überhaupt durch die Schleimhäute zur Ausscheidung gelangt. Dieser Behauptung widersprechen jedenfalls die Versuche von Quincke, welcher das Secret einer nach Thiry isolirten Darmschlinge untersucht, jedoch kein Eisen, sogar nach der Einäscherung, aufgefunden hat. Andererseits hat aber Quincke wahrgenommen, dass eine normale Schleimhaut des Darmtractus nach der Behandlung mit Schwefelammonium eine grünliche Farbe annimmt, woraus zu schliessen ist, dass sie Eisen enthält. Relativ reich an Eisen ist der Pankreassaft, worauf Bidder und Schmidt und auch Krüger hingewiesen haben. Laut den Angaben dieser Forscher wird mit dem Pankreassaft eines gewöhnlichen Menschen täglich circa 0,0064 g Fe ausgeschieden.

Bei Weitem die beträchtlichsten Eisenmengen werden mit der Galle secernirt. Aus der Zusammenstellung und Berechnung von Scherpf folgt, dass ein gewöhnlicher Mensch täglich mit seiner Galle 0,0428 g Fe verliert. Dass das Eisen thatsächlich zu den beständigen Bestandtheilen der Galle gehört, folgt aus einer ganzen Reihe von Analysen, nämlich aus denen von Thénard, Bizio, Enderlin, A. Mayer, H. Rose, Weidenbusch, Jacobson, C. Dietrich, Young, Hoppe-Seyler und Trifanowski, Frerichs, Kunkel, Hamburger und schliesslich aus 13 von mir ausgeführten, bisher jedoch noch nicht veröffentlichten Analysen. Die Gallensteine sind auch eisenhaltig, wie es vielfach von Wurzer, John, Joyeur, E. Ritter u. A. nachgewiesen wurde.

Digitized by Google

Beträchtliche Eisenmengen, obwohl nicht so grosse wie mit der Galle, werden auch mit dem Harn ausgeschieden. Die Anwesenheit des in Rede stehenden Metalls im Harn bildete lange Zeit eine Streitfrage. Dass dieses Secret zweifellos eisenhaltig ist, folgt aus zahlreichen Untersuchungen verschiedener Forscher, wie Simon, Rose, Viale, Donné, W. Hasse, Nitsch, Kramer, Bidder und Schmidt, Fleitmann, Lehmann, Boussingault, Magnier, Hamburger, Giacosa u. A. Ein erwachsener Mensch scheidet durchschnittlich nach Scherpf im Harn täglich ungefähr 0,009 g Fe aus. Fast jeder Harnstein enthält auch in Spuren Eisen. In 10 von mir zu diesem Zwecke untersuchten Steinen von verschiedener Gattung, Gestalt und Ursprung ist es mir immer gelungen, das erwähnte Metall nachzuweisen.

Das Eisen der Excremente stammt von zwei Quellen her, — vom Eisen, welches von der Nahrung unresorbirt bleibt, und vom Eisen, welches durch die Darmsäfte ausgeschieden wird. Zahlreiche Autoren, wie Porter, Fleitmann, Rogers, Boussingault, Bidder und Schmidt, Wild u. A. haben vielfach das Eisen im Koth quantitativ bestimmt. Aus diesen Analysen ist ersichtlich, dass die Menge des mit dem Koth ausgeschiedenen Metalls sehr grossen Schwankungen unterliegt, je nach der Nahrung, dem Verdauungszustande und mehr dergleichen Bedingungen.

Nach Lusana soll das Eisen, welches mit der Galle in das Duodenum secernirt wird, im weiteren Verlaufe des Darmtractus wieder resorbirt werden und wieder in die Galle gelangen; auf solche Weise müsste man für das Eisen einen besonderen Kreislauf, analog dem, welchen Schiff für die Galle gefunden hat, annehmen. In den Blutkreislauf könnten in einem solchen Falle nur ganz geringe Eisenmengen gelangen. Dass das Eisen, welches schon einmal mit dem Magen- und Darmsaft ausgeschieden ist, im weiteren Verlaufe des Darmkanals einer neuen Resorption in der That unterliegen kann, folgt aus den Untersuchungen von Wild, welcher binnen 10 Tagen Schafe mit Heu von bestimmtem Eisengehalt fütterte und dann die Mengen dieses Metalls in dem Inhalte von verschiedenen Abschnitten des Darmtractus vom Magen an bis zum Rectum bestimmte.

Hinzuzufügen ist, dass gewisse Eisenmengen unseres Organismus stets mit der sich abschichtenden Epidermis und mit den Haaren verloren gehen, welche nach Baudrimont, Vauquelin, Laër, Boussingault, Wolf u. A. ziemlich stark eisenhaltig sind. Diese Thatsache wurde bisher von den Forschern, die die Frage der Ausscheidung des Eisens aus dem Thierkörper zum Gegenstande ihrer

Digitized by Google

speciellen Studien gemacht haben, nur wenig berücksichtigt. — Ob die Thränen eisenhaltig sind, ist zweifelhaft.

Von Schlossberger wurde das Secret vom Uterus der Thiere nicht ohne Eisen gefunden.

Eine unbeständige Ausscheidungsflüssigkeit des Organismus, die Milch, enthält immer Eisen, obwohl verhältnissmässig nicht in grossen Mengen, wie es aus den Analysen von R. Weber, Gorup-Besanez, Berzelius, Schwarz, Wildenstein und Heidlen, Grouven, Hensius, Scheven, Boussingault, Bystrow, Magnier, Bunge u. A. zu ersehen ist.

Ich benutze die Gelegenheit, um an diesem Ort zu berichten, dass es mir gelungen ist, im menschlichen, von ganz gesunden Subjecten entnommenen Sperma stets das Eisen nach der Einäscherung zu entdecken, wegen Mangel an entsprechenden Mengen der Substanz selbst war ich jedoch nicht im Stande, dasselbe quantitativ zu bestimmen.

So verhält es sich mit der Ausscheidung des Eisens, welches physiologisch, d. h. unmittelbar aus der Nahrung resorbirt wird. Etwas anders aber ist es, wenn das Eisen künstlich, d. h. als ein chemisches Präparat in den Organismus eingeführt wird. In diesem letzten Fall soll man vor Allem berücksichtigen, wie das Eisen verabreicht wurde, ob durch den Darmkanal oder unmittelbar durch das Blut.

Nach Cl. Bernard soll die Absonderung der Gl. parotis immer eisenfrei sein, sogar nach der künstlichen Einführung dieses Metalls in den Magen, oder nach der Einspritzung desselben direct in das Blut. Eine Ausnahme unter anderen Eisenpräparaten sollte nur Eisenjodür bilden, welches durch eine Magenfistel in den Magen eingeführt oder intravasculär verabreicht, im Speichel als Jod und als Eisen nachgewiesen werden konnte. Nach gleichzeitiger Einführung in das Blut des Jodkaliums und des milchsauren Eisens ist es ihm gelungen, im Speichel nur Jod zu entdecken. Dieser Versuch, den, wie es scheint, Niemand nachgemacht hat, fand einen scharfen Kritiker in Buchheim, welcher ihn schlechtweg bezweifelte.

Was die Ausscheidung des Eisens der chemischen Präparate durch den Magen und durch den Darmkanal anbetrifft, so liegen in dieser Richtung auch Versuche von Cl. Bernard vor, der Kaninchen gleichzeitig milchsaures Eisen und Ferrocyankalium intravasculär einspritzte und später eine blaue Färbung des Pylorus und eine ebensolche, obwohl seltener, der Curvatura minor sah. Ganz ähnliche Ergebnisse erreichte er durch gleichzeitige Einspritzung des Eisenchlorids und des Rhodankalium. Die angeführten Versuche von Cl. Bernard wurden von Kölliker und Müller nachgemacht, jedoch

Digitized by Google

mit ganz entgegengesetzten Resultaten. Kurz gesagt, konnten beide letzterwähnten Forscher niemals die Ausscheidung des Eisens durch den Magen oder durch den Darm constatiren, ganz gleichgültig, ob sie es als citronensaures Salz subcutan oder intravasculär, oder schliesslich per os eingeführt hatten.

Nach A. Mayer und Buchheim wird das in das Blut eingeführte Eisen durch die Schleimhaut der Speiseröhre und der weiteren Abschnitte des Darmkanals und ausserdem durch die Schleimhaut der Luft- und Harnwege ausgeschieden. Mit diesen Versuchen stehen im Widerspruch die Untersuchungen von Quincke, welcher nach der Einspritzung des Eisens ins Blut später nicht im Stande war, dieses Metall in einer Darmschlinge aufzufinden, die nach Thiry von den übrigen Theilen des Darmtractus abgesondert wurde.

Dass das intravasculär oder per os verabreichte Eisen später in der Galle erscheint, haben Marcett, Quevenne, Bouchardat, Volpini, Cl. Papi und schliesslich die schon vielfach erwähnten Cl. Bernard und A. Mayer nachzuweisen sich bemüht. Dass es auch im Harn erscheint, wollten, ausser A. Mayer, noch Schroff, Thiedemann und Gmelin, C. Heidler, Kölliker, Müller, Quincke, Valentiner, Papi und Paganuzzi experimentell festgestellt haben. Quevenne, Gelis und Wöhler sind im Gegentheil der Meinung, dass sogar nach langdauernder Fütterung der Thiere mit grossen Gaben des Eisens das letztere gar nicht im Harn zum Vorschein kommt.

Die Vertreter der Ansicht, dass das künstlich in den Organismus eingeführte Eisen durch den Harn und durch die Galle ausgeschieden wird, haben gewissenhafte und auf genaue chemische Untersuchungsmethoden sich stützende Arbeiten von Hamburger in grosse Verlegenheit gebracht. Hamburger hat nämlich nachgewiesen, dass nach einer Zufuhr der Eisenpräparate zur Nahrung kaum minimale Mengen dieses Metalls mit dem Harn ausgeschieden werden und dass fast der ganze eingeführte Ueberschuss desselben sich im Koth auffinden lässt. In der Galle konnte Hamburger auch keine grösseren Mengen des Eisens entdecken nach der vorherigen Zufuhr desselben zur Nahrung.

Aus der neuesten Zeit muss man schliesslich die Arbeit von Glaevecke anführen, welcher nach der Einspritzung des Eisens in die Gefässe es später in der Galle und im Harn fand, ohne jedoch es quantitativ bestimmt zu haben. Mikrochemische Reactionen lieferten ihm den Nachweis, dass in der Leber und in den Nieren die Eisenmenge danach vergrössert war.

Digitized by Google

Gegen sämmtliche angeführten Arbeiten kann man den Einwand machen, dass sie die physiologischen Bedingungen des Organismus in Betreff des Eisens entweder gar nicht oder nur wenig berücksichtigt haben, und dass sie nicht mit Hülfe von einwandsfreien chemischen Untersuchungsmethoden ausgeführt wurden. Im I. Theile meiner Untersuchungen über die Leber habe ich Gelegenheit gehabt, nachzuweisen, wie grossen Schwankungen die Eisenmengen schon physiologisch in diesem Organe unterliegen und wie wichtig eine genaue quantitative Bestimmung für dieses Metall ist. Bevor zu entscheiden ist, wie sich ein gewisses Organ oder Gewebe gegen unmittelbar auf dasselbe angewandte Eisenreagentien nach vorheriger Einführung des Eisens in das Blut oder in die Nahrung des Thieres verhält, wäre es viel zweckmässiger, zuerst zu untersuchen, wie es sich mit ganz normalen Organen und Geweben ohne jede künstliche Zufuhr des betreffenden Metalls verhält. Es erscheint ganz selbstverständlich, dass eine der Hauptbedingungen für diese Art der Untersuchung eine möglichst genaue Durchspülung der Gefässe dieser Organe und Gewebe ist, so wie ich es bisher mit der Leber gethan habe. Mikrochemische Reactionen nach einer Zufuhr der Eisenpräparate zum Blute, ohne jedoch das letztere von den Organen früher entfernt zu haben, führen auch nicht recht weit, denn die Reaction wird vor Allem von dem künstlich in das Blut eingeführten Eisen herstammen, wodurch dort, wo die Vascularisation mehr entwickelt ist, wie z. B. in der Leber, auch die Reaction stärker wird. Dass künstlich in den Blutkreislauf eingeführtes Eisen eine ziemlich lange Zeit durch die Gefässe wandert, werde ich noch unten Gelegenheit haben, nachzuweisen.

Aus der ganzen Reihe der oben erwähnten Arbeiten ist nur die Arbeit von Hamburger vollständig einwandsfrei, welche auf alle Cautelen der chemischen Untersuchung sich stützt, besonders dort, wo die minimalen Mengen entscheiden sollen. Gewissenhaft ist auch die Arbeit von Quincke, welcher der Erste war, der den Gedanken fasste, die Schleimhaut eines vollständig normalen Thieres direct mit Schwefelammonium zu untersuchen, wobei er eine Eisenreaction constatirte. Alle anderen Arbeiten brauchen unbedingt eine Controle, die auf sichere und genauere Untersuchungsmethoden gegründet wäre, mit Anwendung ganz eisenfreier Reagentien und vor Allem mit Berücksichtigung normaler Gewebe und Organe.

Auf Grund einer ganzen Reihe von Arbeiten, die hauptsächlich in dem pharmakologischen Institute zu Strassburg ausgeführt sind, sollte man schliessen, dass sämmtliche sogenannten schweren Metalle,

Digitized by Google

nach Einführung derselben in Gestalt von organischen Doppelsalzen unmittelbar in das Blut, vorwiegend durch die Schleimhaut des Darmkanals ausgeschieden werden. Den eclatantesten Beweis dafür haben Kobert und Cahn für das Mangan angeführt und daraus geschlossen, dass auch das Eisen als Metall, welches vielfach, namentlich aber physiologisch, dem Mangan analog ist, denselben Gesetzen unterliegen muss, oder anders gesagt, dass es nach der intravasculären Einspritzung durch die Darmwand ausgeschieden wird. Durch einen Nachweis wurde diese Annahme bisher noch nicht bestätigt und daher forderte mich Herr Prof. Kobert noch während seiner Thätigkeit zu Strassburg brieflich auf, auch für das Eisen einen solchen Nachweis zu liefern.

Für die Hypothese von Kobert und Cahn bieten die erwähnten Arbeiten von Hamburger ein sehr wichtiges Argument. Man muss aber berücksichtigen, dass aus diesen Arbeiten keineswegs der Schluss zu ziehen ist, dass künstlich mit der Nahrung verabreichtes Eisen irgend wie in beträchtlichen Mengen resorbirt sein kann. Wenn man die Annahme von Lusana einer abermaligen Resorption des schon einmal mit der Galle ausgeschiedenen Eisens ganz bei Seite lässt, so scheint es am meisten wahrscheinlich zu sein, dass dieses Metall nach Verabreichung desselben in Gestalt von pharmaceutischen Präparaten, ohne Erfüllung irgend welcher wichtigen physiologischen Rolle, zusammen mit den unverdauten Rückständen der Nahrung den Organismus verlässt. Zur Entscheidung also der Frage, welches die Wege der Ausscheidung des sich im Ueberschuss in den Gefässen befindenden Eisens sind, war es unentbehrlich, dasselbe zuvor in der am meisten entsprechenden Form in die Gefässe einzuführen und erst dann die Untersuchungen mit Anwendung von genauen Methoden und Berücksichtigung physiologischer Bedingungen anzustellen.

Um in dieser Richtung um einen Schritt vorwärts zu kommen, habe ich folgenden Weg eingeschlagen.

Meine Aufgabe war, auf experimentellem Wege zu erforschen, ob sich das Eisen der Präparate thatsächlich durch die Darmwand ausscheidet, oder aber durch die Leber, resp. durch die Galle oder schliesslich auf irgend einem anderen Wege. Ich entschloss mich daher, nach Einführung des Eisens direct ins Blut der Thiere, sämmtliche wichtigeren Organe der letzteren einer vergleichenden chemischen Analyse auf Eisen mit den Organen normaler Thiere zu unterziehen, um den Ort der Anhäufung des eingespritzten Metalls zu entdecken.

Ich nahm zu diesem Zweck zwei 2½ monatliche Kaninchen von einem und demselben Wurf, von einer und derselben Farbe und Ge-

Digitized by Google

schlecht und ungefähr von gleichem Körpergewicht. Diese Kaninchen wurden von dem Momente der Geburt an in ganz gleichen Verhältnissen gezüchtet, ohne jede zufällige Berührung mit dem Eisen, und sowohl qualitativ, wie quantitativ auf eine ganz gleiche Weise mit Hafer und eisenfreiem Wasser gefüttert.

Bevor ich zur Ausführung des Versuches schritt, liess ich beide Thiere 4 Tage lang hungern, indem ich ihnen nur das oben genannte Wasser verabreichte, um den Eisenstoffwechsel auf möglichst gleiches Niveau herabzusetzen. Am vierten Tage waren sie schon sehr schwach. Dem einen habe ich in die V. jugularis 3 ccm Ferri oxydati natrio-tartarici eingespritzt. Die Vorzüge dieses Präparates zu intravasculären Einspritzungen sind bereits in genügender Weise von H. Meyer und Fr. Williams geschildert. Das von mir angefertigte Präparat reagirte neutral und 1 ccm desselben enthielt 0,0032 g Fe. Auf solche Weise habe ich in den Organismus des Thieres 0,0096 g Fe eingeführt. Nach 3 Stunden waren gar keine Erscheinungen der acuten Eisenvergiftung wahrnehmbar; ich schnitt dann eine der Carotiden auf, liess so viel Blut abfliessen, als es nur möglich war, öffnete schleunigst die Bauchhöhle, befestigte eine Cantile im obersten Theile der absteigenden Aorta und eben eine solche Cantile in der Vena cava asc. oberhalb der Leber. Das noch warme Thier mit schwachen, jedoch sichtbaren Herzschlägen legte ich in den dicht abschliessbaren Kasten eines Durchleitungsapparates, welcher nach dem Apparate des Strassburger pharmakologischen Institutes angefertigt wurde. Da die Construction und die Anwendung unseres Apparates bereits von Sohrt[1]) und von Thomson[2]) eingehend geschildert wurde, so verweise ich auf ihre Arbeiten und begnüge mich hier mit der blossen Erwähnung, dass es mir dank diesem Durchleitungsapparate gelungen ist, bei constantem Druck von 120 mm Quecksilbersäule und bei constanter Temperatur von 38° C. durch die Aorta vollständig den ganzen hinteren Theil des Kaninchens zu durchspülen sammt allen Organen der Bauchhöhle. Zu diesem Zweck diente mir eine schon früher bei Gelegenheit der Durchspülung der Leber von mir geprüfte 2,5 proc. Rohrzuckerlösung, welche durch die Aorta hinein- und durch die V. cava herausfloss. Von der Vollständigkeit der Durchspülung der Gefässe hat mich nicht nur der Mangel an jeglicher röthlichen Färbung der Muskeln, der Organe und der herausfliessenden Flüssigkeit überzeugt, sondern

1) Pharmakotherapeutische Studien über das Hyoscin. Dissert. Dorpat 1886.

2) Ueber die Beeinflussung der peripheren Gefässe durch pharmakologische Agentien. Dissert. Dorpat 1886.

Digitized by Google

auch besondere mikroskopische, spectral-analytische und chemische Untersuchungen, dank welchen ich nicht im Stande war, rothe Blutkörperchen oder die Producte ihrer Zerlegung (Hämoglobin nebst dessen Derivaten) dort zu entdecken.

In ganz identischer Art und Weise, d. h. durch die Blutentziehung, Einführung der Canülen in die Aorta und in die V. cava asc. u. s. w. habe ich den ganzen hinteren Theil des zweiten Kaninchen, welchem gar kein Eisen verabreicht wurde, nebst sämmtlichen Organen seiner Bauchhöhle vollständig blutfrei gemacht.

Es war vorauszusetzen, dass, wenn sich das Eisen in der That durch irgend welches Organ in grösseren Mengen ausscheidet, man dann einen gewissen Ueberschuss desselben in diesem Organe bei dem Thiere auffinden würde, welchem das Eisen einverleibt wurde. Zur Ermittelung dieses Ueberschusses dienten vergleichende Analysen derselben Organe des anderen Thieres, welches ganz ohne Eisenzufuhr blieb. Für die erwähnten vergleichenden Analysen nahm ich von jedem Thiere die Leber, die Nieren und den Darmkanal, wobei besonders der Magen, besonders der Dünndarm und besonders der Dickdarm untersucht wurde. Die zur Einäscherung und zur Trockensubstanzbestimmung von mir angewandten Methoden waren dieselben wie früher. Bei der quantitativen Eisenbestimmung musste ich mich nur mit der Titrirung beschränken, weil es sich um zu geringe Mengen handelte, damit man sie durch die Gewichtsanalyse, wenn auch nur zu controliren im Stande wäre. Der Chamäleontiter war immer sehr niedrig, wurde häufig controlirt und immer für metallisches Eisen bestimmt. Die angewandten Reagentien waren immer eisenfrei. Die Resultate der auf solche Weise ausgeführten Analysen waren folgende:

2½ monatl., hungerndes Kaninchen ohne Eisenzufuhr.

1. Magen.

A. Trockensubstanzbestimmung.

Abgewogen	12,7471 g
Feuchtigkeitsverlust	11,9511 „
Trockensubstanz	0,7960 g od. **6,02** Proc.

B. Eisenbestimmung.

Eingeäschert 12,7471 g.
Volumetrisch erhalten 0,0006 g Fe.
Chamäleontiter 0,000473.
Chamäleonverbrauch 1,35 ccm.
Für die frische Substanz **0,0050** Proc. Fe.
„ „ Trockensubstanz **0,0630** „ „

2½ monatl., hungerndes Kaninchen mit 0,0096 g Eisenzufuhr.

A. Trockensubstanzbestimmung.

Abgewogen	12,2305 g
Feuchtigkeitsverlust	11,2480 „
Trockensubstanz	0,9825 g od. **7,21** Proc.

B. Eisenbestimmung.

Eingeäschert 12,2305 g.
Volumetrisch erhalten 0,0006 g Fe.
Chamäleontiter 0,000473.
Chamäleonverbrauch 1,30 ccm.
Für die frische Substanz **0,0050** Proc. Fe.
„ „ Trockensubstanz **0,0693** „ „

Digitized by Google

2. Dünndarm.

A. Trockensubstanzbestimmung.

Abgewogen	8,8041 g
Feuchtigkeitsverlust	8,2838 »
Trockensubstanz	0,5203 g oder **5,88** Proc.

A. Trockensubstanzbestimmung.

Abgewogen	8,8141 g
Feuchtigkeitsverlust	8,2707 »
Trockensubstanz	0,5434 g oder **6,16** Proc.

B. Eisenbestimmung.

Eingeäschert 8,8041 g.
Volumetrisch erhalten 0,00085 g Fe.
Chamäleontiter 0,000473.
Chamäleonverbrauch 1,82.
Für die frische Substanz **0,0096** Proc. Fe.
» » Trockensubstanz **0,1632** » »

B. Eisenbestimmung.

Eingeäschert 8,8141 g.
Volumetrisch erhalten 0,00092 g Fe.
Chamäleontiter 0,000473.
Chamäleonverbrauch 1,95 ccm.
Für die frische Substanz **0,0104** Proc. Fe.
» » Trockensubstanz **0,1688** » »

3. Dickdarm.

A. Trockensubstanzbestimmung.

Abgewogen	15,4589 g
Feuchtigkeitsverlust	14,5114 »
Trockensubstanz	0,9475 g od. **6,13** Proc.

A. Trockensubstanzbestimmung.

Abgewogen	12,2295 g
Feuchtigkeitsverlust	11,1230 »
Trockensubstanz	1,1065 g od. **9,04** Proc.

B. Eisenbestimmung.

Eingeäschert 15,4589 g.
Volumetrisch erhalten 0,00085 g Fe.
Chamäleontiter 0,000457.
Chamäleonverbrauch 1,87 ccm.
Für die frische Substanz **0,0058** Proc. Fe.
» » Trockensubstanz **0,0946** » »

B. Eisenbestimmung.

Eingeäschert 12,2295 g.
Volumetrisch erhalten 0,001096 g Fe.
Chamäleontiter 0,000457.
Chamäleonverbrauch 2,40 ccm.
Für die frische Substanz **0,0088** Proc. Fe.
» » Trockensubstanz **0,0972** » »

4. Leber.

A. Trockensubstanzbestimmung.

Abgewogen	7,2198 g
Feuchtigkeitsverlust	6,5037 »
Trockensubstanz	0,7161 g oder **9,92** Proc.

A. Trockensubstanzbestimmung.

Abgewogen	8,2230 g
Feuchtigkeitsverlust	7,4930 »
Trockensubstanz	0,7300 g oder **8,88** Proc.

B. Eisenbestimmung.

Eingeäschert 7,2198 g.
Volumetrisch erhalten 0,0007 g Fe.
Chamäleontiter 0,000475.
Chamäleonverbrauch 1,50 ccm.
Für die frische Substanz **0,0099** Proc. Fe.
» » Trockensubstanz **0,0998** » »

B. Eisenbestimmung.

Eingeäschert 8,2230 g.
Volumetrisch erhalten 0,0012 g Fe.
Chamäleontiter 0,000475.
Chamäleonverbrauch 2,65 ccm.
Für die frische Substanz **0,0153** Proc. Fe.
» » Trockensubstanz **0,1723** » »

5. Nieren.

A. Trockensubstanzbestimmung.

Abgewogen	5,7086 g
Feuchtigkeitsverlust	5,0383 »
Trockensubstanz	0,6703 g od. **11,74** Proc.

A. Trockensubstanzbestimmung.

Abgewogen	6,2018 g
Feuchtigkeitsverlust	5,5560 »
Trockensubstanz	0,6458 g od. **10,41** Proc.

B. Eisenbestimmung.

Eingeäschert 5,7086.
Volumetrisch erhalten 0,0010 g Fe.
Chamäleontiter 0,000475.
Chamäleonverbrauch 2,10 ccm.
Für die frische Substanz **0,0175** Proc. Fe.
» » Trockensubstanz **0,1490** » »

B. Eisenbestimmung.

Eingeäschert 6,2018 g.
Volumetrisch erhalten 0,0010 g Fe.
Chamäleontiter 0,000475.
Chamäleonverbrauch 2,25 ccm.
Für die frische Substanz **0,0172** Proc. Fe.
» » Trockensubstanz **0,1652** » »

Digitized by Google

Um dem Einwande vorzubeugen, dass bei den hungernden Thieren ganz andere Ernährungszustände sind, dass also die bei diesen Bedingungen erlangten Resultate nicht auf normale Bedingungen zurückzuführen sind, entschloss ich mich, einen ebensolchen Versuch noch einmal vorzunehmen, diesmal aber nicht an hungernden Thieren. Ich nahm zu diesem Zweck zwei 3 monatliche Katzen, ebenfalls von einem und demselben Wurf, von gleicher Grösse, Farbe und von gleichem Geschlecht. Diese Katzen wurden ganz ebenso wie die Kaninchen und mit denselben Vorsichtsmaassregeln vom Momente ihrer Geburt an erzogen und ausschliesslich mit gleichen Portionen Milch gefüttert. Die letzte Fütterung fand am Vorabende des Versuchstages statt, so dass beide Thiere nur die Nacht durch ohne Nahrung blieben. Die erste intravasculär eingespritzte Portion betrug 5 ccm Ferri oxydati natrio-tartarici oder 0,0160 g Fe; drei Stunden später wurden auf dieselbe Weise 2,5 ccm desselben Präparates oder 0,0080 g Fe in dieselbe Vene eingeführt und schliesslich ebenfalls nach drei Stunden noch 10 ccm oder 0,0320 g Fe. Die Gesammtmenge des eingespritzten Eisens betrug auf diese Weise 0,0560 g. Zwei Stunden nach der letzten Einspritzung sowohl, wie durch die ganze Zeit von der ersten Injection konnte ich gar keine acuten Eisenvergiftungserscheinungen wahrnehmen, obwohl dieselben laut den Angaben von Meyer und Williams zu erwarten waren. Ich entblutete dann das Thier ganz ebenso, wie früher die Kaninchen, und unternahm die Durchspülung der hinteren Hälfte des Körpers sammt den Organen der Bauchhöhle. Ganz in derselben Weise habe ich auch den hinteren Körpertheil und die Organe der zweiten Katze blutfrei gemacht, der gar kein Eisen verabreicht wurde. Den vergleichenden chemischen Analysen, die auch in derselben Art und Weise wie die oben mitgetheilten ausgeführt wurden, habe ich diesmal mehr Organe unterzogen, nämlich das Blut, die Nieren, den Magen, den Dünndarm zusammen mit dem Dickdarm, die Muskeln (hauptsächlich die des Beckens) und schliesslich die Femur- und Tibiaknochen mit ihrem Knochenmark. Die Durchspülung der Organe war auch in diesem Fall, wie die Untersuchung ergeben hat, ganz vollständig. Die Resultate der Analysen sind folgende:

3 monatl., nicht hungernde Katze ohne Eisenzufuhr.		**3 monatl., nicht hungernde Katze mit 0,0560 g Eisenzufuhr.**	
1. Blut.			
A. Trockensubstanzbestimmung.		*A. Trockensubstanzbestimmung.*	
Abgewogen	4,0891 g	Abgewogen	4,0646 g
Feuchtigkeitsverlust	3,5532 -	Feuchtigkeitsverlust	3,4059 -
Trockensubstanz	0,5359 g od. **13,105** Proc.	Trockensubstanz	0,6587 g od. **16,205** Proc.

Digitized by Google

B. Eisenbestimmung.

Eingeäschert 20,4450 g.
Volumetrisch erhalten 0,00507 g Fe.
Chamäleontiter 0,000457.
Chamäleonverbrauch 11,10 ccm.
Für die frische Substanz **0,0247** Proc. Fe.
" " Trockensubstanz **0,1885** " "

B. Eisenbestimmung.

Eingeäschert 13,9500 g.
Volumetrisch erhalten 0,00548 g Fe.
Chamäleontiter 0,000457.
Chamäleonverbrauch 12,00 ccm.
Für die frische Substanz **0,0393** Proc. Fe.
" " Trockensubstanz **0,2425** " "

2. Magen.

A. Trockensubstanzbestimmung.

Abgewogen 11,1815 g
Feuchtigkeitsverlust 10,0570 "
Trockensubstanz 1,1245 g od. **10,06** Proc.

A. Trockensubstanzbestimmung.

Abgewogen 8,1028 g
Feuchtigkeitsverlust 7,0164 "
Trockensubstanz 1,0864 g od. **13,40** Proc.

B. Eisenbestimmung.

Eingeäschert 11,1815 g.
Volumetrisch erhalten 0,00059 g Fe.
Chamäleontiter 0,000457.
Chamäleonverbrauch 1,30 ccm.
Für die frische Substanz **0,0053** Proc. Fe.
" " Trockensubstanz **0,0526** " "

B. Eisenbestimmung.

Eingeäschert 8,1028 g,
Volumetrisch erhalten 0,000457 g Fe.
Chamäleontiter 0,000457.
Chamäleonverbrauch 1.00 ccm.
Für die frische Substanz **0,0056** Proc. Fe.
" " Trockensubstanz **0,0418** " "

3. Darmkanal.

A. Trockensubstanzbestimmung.

Abgewogen 1,7857 g
Feuchtigkeitsverlust 1,6055 "
Trockensubstanz 0,1802 g od. **11,22** Proc.

A. Trockensubstanzbestimmung.

Abgewogen 1,7813 g
Feuchtigkeitsverlust 1,6339 "
Trockensubstanz 0,1474 g od. **8,28** Proc.

B. Eisenbestimmung.

Eingeäschert 39,85 g.
Volumetrisch erhalten 0,000845 g Fe.
Chamäleontiter 0,000457.
Chamäleonverbrauch 1,85 ccm.
Für die frische Substanz **0,0021** Proc. Fe.
" " Trockensubstanz **0,0188** " "

B. Eisenbestimmung.

Eingeäschert 55,50 g.
Volumetrisch erhalten 0,00082 g Fe.
Chamäleontiter 0,000457.
Chamäleonverbrauch 1,80 ccm.
Für die frische Substanz **0,0015** Proc. Fe.
" " Trockensubstauz **0,0181** " "

4. Leber.

A. Trockensubstanzbestimmung.

Abgewogen 20,7136 g
Feuchtigkeitsverlust 17,5403 "
Trockensubstanz 3,1733 g od. **15,32** Proc.

A. Trockensubstanzbestimmung.

Abgewogen 17,7292 g
Feuchtigkeitsverlust 15,2548 "
Trockensubstanz 2,4744 g od. **13,96** Proc.

B. Eisenbestimmung.

Eingeäschert 20,7136 g.
Volumetrisch erhalten 0,00137 g Fe.
Chamäleontiter 0,000457.
Chamäleonverbrauch 3,00 ccm.
Für die frische Substanz **0,0066** Proc. Fe.
" " Trockensubstanz **0,0431** " "

B. Eisenbestimmung.

Eingeäschert 17,7292 g.
Volumetrisch erhalten 0,00221 g Fe.
Chamäleontiter 0,000457.
Chamäleonverbrauch 4,85 ccm.
Für die frische Substanz **0,0125** Proc. Fe.
" " Trockensubstanz **0,0895** " "

5. Nieren.

A. Trockensubstanzbestimmung.

Abgewogen 5,2833 g
Feuchtigkeitsverlust 4,5702 "
Trockensubstanz 0,7131 g od. **13,49** Proc.

A. Trockensubstanzbestimmung.

Abgewogen 7,4698 g
Feuchtigkeitsverlust 6,5850 "
Trockensubstanz 0,8848 g od. **11,84** Proc.

Digitized by Google

B. Eisenbestimmung.

Eingeäschert 5,2833 g.
Volumetrisch erhalten 0,00057 g Fe.
Chamäleontiter 0,000457.
Chamäleonverbrauch 1,25 ccm.
Für die frische Substanz **0,0108** Proc. Fe.
" " Trockensubstanz **0,0800** " "

B. Eisenbestimmung.

Eingeäschert 7,4698 g.
Volumetrisch erhalten 0,000548 g Fe.
Chamäleontiter 0,000457.
Chamäleonverbrauch 1,20 ccm.
Für die frische Substanz **0,0073** Proc. Fe.
" " Trockensubstanz **0,0617** " "

6. Lenden- und Beckenmuskeln.

A. Trockensubstanzbestimmung.

Abgewogen 2,2995 g
Feuchtigkeitsverlust 2,0314 "
Trockensubstanz 0,2681 g od. **11,66** Proc.

A. Trockensubstanzbestimmung.

Abgewogen 1,9234 g
Feuchtigkeitsverlust 1,6351 "
Trockensubstanz 0,2883 g od. **14,99** Proc.

B. Eisenbestimmung.

Eingeäschert 52,05 g.
Volumetrisch erhalten 0,00123 g Fe.
Chamäleontiter 0,000457.
Chamäleonverbrauch 2,70 ccm.
Für die frische Substanz **0,0024** Proc. Fe.
" " Trockensubstanz **0,0206** " "

B. Eisenbestimmung.

Eingeäschert 91,85 g.
Volumetrisch erhalten 0,00100 g Fe.
Chamäleontiter 0,000457.
Chamäleonverbrauch 2,20 ccm.
Für die frische Substanz **0,0011** Proc. Fe.
" " Trockensubstanz **0,0073** " "

7. Ober- und Unterschenkelknochen mit Knochenmark.

A. Trockensubstanzbestimmung.

Abgewogen 5,3169 g
Feuchtigkeitsverlust 2,8018 "
Trockensubstanz 2,5151 g od. **47,30** Proc.

A. Trockensubstanzbestimmung.

Abgewogen 6,2784 g
Feuchtigkeitsverlust 2,6123 "
Trockensubstanz 3,6661 g od. **58,23** Proc.

B. Eisenbestimmung.

Eingeäschert 5,3169 g.
Volumetrisch erhalten 0,00109 g Fe.
Chamäleontiter 0,000458.
Chamäleonverbrauch 2,40 ccm.
Für die frische Substanz **0,0207** Proc. Fe.
" " Trockensubstanz **0,0438** " "

B. Eisenbestimmung.

Eingeäschert 6,2784 g.
Volumetrisch erhalten 0,00119 g Fe.
Chamäleontiter 0,000458.
Chamäleonverbrauch 2,60 ccm.
Für die frische Substanz **0,0189** Proc. Fe.
" " Trockensubstanz **0,0325** " "

Ausser den oben angeführten chemischen Analysen habe ich noch unmittelbar auf dieselben Organe sämmtlicher vier Thiere Eisenreagentien angewandt. Ganz besonders auffallende Unterschiede zwischen dem parallelen Verhalten der Organe ohne und nach der Eisenzufuhr liessen sich bei Anwendung des Schwefelammoniums oder, was noch besser ist, des Ferrocyankaliums und der Salzsäure nur an der Leber wahrnehmen. Die Leberstückchen, welche von den Thieren ohne Eisenzufuhr entnommen worden sind, lieferten unter der Einwirkung der genannten Reagentien eine nur sehr mässige, obwohl deutliche diffuse Eisenreaction; diese Reaction wurde jedoch unvergleichlich stärker, wenn man sie mit anderen Leberstückchen, die den Thieren mit Eisenzufuhr gehörten, ausführte. Diese Stück-

Digitized by Google

chen wurden dann in einem Moment auf der ganzen Oberfläche blau, resp. schwarz, als ob sie in Berlinerblau oder in schwarze Tinte eingetaucht wären. An den Nieren liess sich allerdings auch ein sehr geringer Unterschied wahrnehmen, er war aber nicht derartig, dass er gleich im ersten Augenblick auffallend wäre. Die Magen-, Dünndarm- und Dickdarmwände mit ihren Schleimhäuten liessen nirgends, weder im einen noch in dem anderen Fall, einen Unterschied aufdecken: in beiden Fällen konnte man gar keine Eisenreaction wahrnehmen. Ein ebenfalls negatives Resultat war bei der vergleichenden Untersuchung in dieser Art und Weise der Muskeln und des Knochenmarks zu beobachten.

Die entsprechenden Stückchen aller aufgezählten Organe und einiger anderer wurden in Alkohol behufs einer mikrochemischen Untersuchung erhärtet, die Resultate dieser Untersuchung werden aber in einer späteren Arbeit erscheinen.

Tabellarisch und vergleichend zusammengestellt lassen sich die Resultate vorliegender chemischen Untersuchung folgendermaassen zusammenstellen:

Nummer	Das untersuchte (blutfreie) Organ	Zwei hungernde 2½monatl. Kaninchen (A und B)									
		A. Ohne Eisenzufuhr					B. Nach intrav. Injection von 0,0096 Fe				
		Procentgehalt an		Procentgehalt des Fe in		Makrochemische Reaction	Procentgehalt an		Procentgehalt des Fe in		Makrochemische Reaction
		Wasser	Trockensubstanz	frischer Substanz	Trockensubstanz		Wasser	Trockensubstanz	frischer Substanz	Trockensubstanz	
1	Blut	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2	Nieren	88,26	11,74	0,0175	**0,1490**	schwach, diffus	89,59	10,41	0,0172	**0,1652**	schwach, diffus
3	Leber	90,08	9,92	0,0099	**0,0998**	mässig, diffus	91,12	8,88	0,0153	**0,1723**	sehr stark, diffus
4	Magen	93,98	6,02	0,0050	**0,0830**	nicht wahrnehmb.	92,79	7,21	0,0050	**0,0693**	unwahrnehmbar
5	Dünndarm	94,12	5,88	0,0096	**0,1632**	"	93,84	6,16	0,0104	**0,1688**	"
6	Dickdarm	93,87	6,13	0,0058	**0,0946**	"	90,96	9,04	0,0088	**0,0972**	"
7	Becken- u. Lendenmuskeln	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
8	Knochen und Knochenmark	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Was die Schlussfolgerungen vorliegender Arbeit anbetrifft, so ist vor Allem hervorzuheben, dass in derselben zum ersten Mal die Aufmerksamkeit auf die Anwesenheit des Eisens im menschlichen Samen gelenkt worden ist und dass ebenfalls zum ersten Mal die absoluten Eisenmengen in vollständig blutfreien Organen eines hungernden Thieres, in diesem Fall eines Kaninchens, angegeben werden.

Digitized by Google

Aus der Tabelle ist ersichtlich, dass diese Eisenmengen verhältnissmässig gar nicht gering sind. Ob aber im Hungerzustande die Eisenmengen in den Organen vergrössert oder verringert werden, kann ich vorläufig nicht sagen, weil mir ein vergleichender Versuch mit einem nicht hungernden Thiere desselben Wurfes im Augenblick nicht zur Verfügung steht.

Die ungleiche Menge der Trockensubstanz in parallel zu untersuchenden Organen ist durch den Durchströmungsversuch zu erklären. Trotz der grössten Peinlichkeit bei der Ausführung der Trockensubstanzbestimmung fliesst doch von einem Organe mehr Flüssigkeit ab, als von dem anderen.

Dass das intravasculär eingebrachte Eisen sogar nach 2 Stunden vielleicht nur in sehr geringen Mengen aus dem Blute verschwindet, beweisen bis zur Evidenz beide vergleichende Analysen des Katzenblutes vor und nach der Einspritzung des Eisens in einer Form, die dem Blutkreislaufe nicht im Wege steht. Es ist daraus ganz unzweideutig zu schliessen, dass nicht nur zu chemisch-analytischen Zwecken, sondern auch zu mikrochemischen Untersuchungen die Ge-

Zwei nicht hungernde 3monatl. Katzen (A und B)

A. Ohne Eisenzufuhr					B. Nach intrav. Injection von 0,0560 Fe				
Procentgehalt an		Procentgehalt des Fe in		Makrochemische Reaction	Procentgehalt an		Procentgehalt des Fe in		Makrochemische Reaction
Wasser	Trockensubstanz	frischer Substanz	Trockensubstanz		Wasser	Trockensubstanz	frischer Substanz	Trockensubstanz	
86,895	13,105	0,0247	**0,1885**	—	83,795	16,205	0,0393	**0,2425**	—
86,51	13,49	0,0108	**0,0800**	schwach, diffus	88,16	11,84	0,0073	**0,0617**	schwach, diffus
84,68	15,32	0,0066	**0,0431**	mässig, diffus	86,04	13,96	0,0125	**0,0895**	sehr stark, diffus
89,94	10,06	0,0053	**0,0526**	unwahrnehmbar	86,60	13,40	0,0056	**0,0418**	unwahrnehmbar
88,78	11,22	0,0021	**0,0188**	"	91,72	8,28	0,0015	**0,0181**	"
88,34	11,66	0,0024	**0,0206**	"	85,01	14,99	0,0011	**0,0073**	"
52,70	47,30	0,0207	**0,0438**	"	41,77	58,23	0,0189	**0,0325**	"

fässe der Organe nach Einspritzung des Eisens unbedingt zu durchspülen sind.

Aus vorliegender Arbeit geht weiter hervor, dass nicht nur der Muskel, sondern auch andere untersuchten Organe an und für sich hämoglobinfrei sind und dass in keinem derselben, mit Ausnahme der Leber, das ins Blut eingespritzte Eisen

Digitized by Google

aufgesammelt wird. Möglich, dass es auch mit der Niere der Fall ist, wie einige Forscher annehmen, aus dem Mitgetheilten aber ist es kaum ersichtlich. Auf solche Weise ist die Leber als ein Organ zu betrachten, von deren Functionen eine die Ausscheidung des Eisens aus dem Thierkörper bildet. Dass diese Function für die Leber ganz specifisch ist und durchaus nicht von einem verlangsamten Blutkreislauf und einer stark entwickelten Vascularisation in diesem Organ in Abhängigkeit steht, folgt aus den vergleichenden Analysen des Knochenmarks, wo neben dem langsamen Blutkreislauf auch die Vascularisation reichlich ist und dennoch kein Eisen aufgesammelt wird. Eine besondere Neigung der Leber zur Eisenausscheidung ist es am zweckmässigsten, sich durch eine starke chemische Affinität zahlreicher Eiweissstoffe dieses Organs zum Eisen, resp. durch die Bildung und Spaltung der Albuminate und vielleicht auch der Nucleate zu erklären.

Die vergleichenden Eisenanalysen der Muskeln führen zu einer sehr auffallenden Thatsache, nämlich dass nach einer Eiseninjection der Muskel weniger eisenhaltig ist, als ohne eine solche Injection. Wenn diese merkwürdige Thatsache nicht von den physiologischen Zuständen beider Organismen oder von einer ganz specifischen Wirkung des Eisens auf die Muskelsubstanz abhängig ist, so finde ich gar keinen anderen Anhaltspunkt für eine genügende Erklärung derselben. Sie spricht jedenfalls am beredtsamsten dafür, dass die Durchspülung der Gefässe in der That ganz vollständig war, und schützt uns gegen alle Einwände von dieser Seite. Nach dem Knochenmark war doch immer der Muskel das am schwersten zu durchspülende Organ!

Die vergleichenden Analysen des Verdauungskanals veranlassen uns schliesslich zur Annahme, dass die Ausscheidung des Eisens aus dem Thierkörper durchaus nicht durch die Darmwände geschieht, wenigstens nicht in chemisch nachweisbaren Mengen, dass also das Eisen von der ganzen Gruppe der schweren Metalle eine Ausnahme bildet.

Wie das Eisen aufs Blut wirkt, in welcher Form es in der Leber angesammelt wird, welche Wanderungen mit ihm in diesem Organe und überhaupt in dem Organismus geschehen, inwiefern es mit der Galle ausgeschieden wird — alle diese Fragen sowohl, wie einige andere, zu welchen die Resultate vorliegender Untersuchungen unmittelbar führen, werden mir den Stoff zu den weiteren Forschungen in der angeschlagenen und hier nur angedeuteten Richtung darbieten.

Mit Vergnügen ergreife ich die Gelegenheit, um dem hochverordneten Conseil des hiesigen Veterinär-Institutes, welches mich in liberalster Weise mit den Mitteln zur Anschaffung der für die Ausführung vorliegender Arbeit unentbehrlichen Platingefässe versorgt hatte, meinen tiefempfundenen Dank zum Ausdruck zu bringen.

Digitized by Google

XIV.

Ueber das Vorkommen der Milchsäure im Blute und ihre Entstehung im Organismus.

Von

M. Berlinerblau
in Warschau.

Die im Nachfolgenden zu beschreibenden Untersuchungen sind unternommen worden, um die Frage bezüglich des Vorkommens der Milchsäure im normalen Blute zu entscheiden, sodann aber, um wo möglich die Frage, woraus die Milchsäure im Organismus gebildet wird, aufzuklären. — Nach einer älteren Angabe von Enderlin[1]), eines Schülers von Liebig, konnte er keine Spur von Milchsäure weder im Blute verschiedener Pflanzenfresser, noch im Menschenblute nachweisen. Damit übereinstimmend ist die Angabe von H. Meyer[2]), der sich von dem Fehlen der Milchsäure im normalen Pferde-, Kalbs- und Hundeblute überzeugt hatte. Die Befunde von P. Spiro[3]) beziehen sich auf das Blut tetanisirter Thiere, und sind auch die von ihm gefundenen Milchsäuremengen nicht unbeträchtlich, so konnte daraus zunächst nur der Schluss gezogen werden, dass nach angestrengter Muskelthätigkeit die Milchsäure im Blute erscheine. Minkowski[4]) hat einmal im Blute eines normalen Hundes vergeblich nach Milchsäure gesucht, ein anderes Mal gelang es ihm, aus circa 350 ccm Blut eines nicht fiebernden Hundes circa 20 mg milchsaures Zink darzustellen.

Während ich nun mit der Lösung der ersten Frage beschäftigt war, erschien die aus dem Leipziger physiologischen Laboratorium hervorgegangene Arbeit von G. Gaglio[5]), der mit absoluter Sicher-

1) Ueber d. milchsaur. Salze im Blute. Ann. Chem. u. Pharm. 1843. XLVI. Bd.

2) Studien über die Alkalescenz des Blutes. Dies. Arch. XVII. Bd. 1883. S. 311.

3) Beiträge zur Physiologie der Milchsäure. Zeitschr. für physiol. Chemie. I. Bd. S. 117.

4) Dieses Archiv. XIX. Bd. S. 223.

5) Die Milchsäure des Blutes und ihre Ursprungstätten. Arch. für Anatomie und Physiologie. Phys. Abth. S. 400. 1886.

LIBRARY OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA
Digitized by Google

heit Fleischmilchsäure als constanten Bestandtheil des normalen Blutes fand, nachdem schon kurz vorher Gruber im gleichen Laboratorium das Vorkommen von Fleischmilchsäure im Blute (bis 0,095 Proc. des Blutes) constatirte. Die von Gaglio ausgeführten und in analytischer Hinsicht keinem Zweifel unterliegenden 12 Hundeblutanalysen ergaben für das Hundeblut im Minimum 0,017 Proc., im Maximum 0,103 Proc., im Mittel aus den 12 Bestimmungen 0,039 Proc. Fleischmilchsäure. Im centrifugirten Serum des Hundeblutes fand er 0,081 Proc., also die doppelte Menge. Danach, wie man auch erwarten konnte, ist die Milchsäure nicht ein Bestandtheil der rothen Blutkörperchen, sondern des Serums. Im Kaninchenblute fand Gaglio 0,096 Proc. Fleischmilchsäure.

Durch diese Publication war also der erste Theil meiner Arbeit erledigt. Ich will jedoch die von mir erhaltenen Zahlen hier mittheilen, obgleich sie nur die Bestätigung der Resultate Gaglio's sind. Zuerst werde ich aber die Methode, deren ich mich bei diesen und den nachfolgenden Analysen bediente, beschreiben.

Die aus den freigelegten Carotiden des Thieres gelassene und gemessene Blutmenge wurde mit dem vierfachen Volumen absoluten Alkohols, um innigste Berührung zu bewerkstelligen, in einem grösseren Kolben tüchtig durchgeschüttelt und nach dem Absetzen des Niederschlages der Alkohol abfiltrirt. Das Coagulum wurde noch 2 mal mit kaltem Alkohol extrahirt und in einer Fleischpresse ausgepresst. Von den gesammten alkoholischen Extracten wurde der Alkohol abdestillirt und der stets trübe wässrige Rückstand auf dem Wasserbade concentrirt. Beim Stehen desselben setzen sich allmählich Eiweissstoffe flockig zu Boden, von welchen die drüberstehende Flüssigkeit abgegossen wird. Der Bodensatz wird wiederholt mit wenig Wasser auf dem Wasserbade erwärmt und nach dem Absetzen ebenfalls abgegossen. Die ziemlich eiweissfreie Flüssigkeit wurde auf dem Wasserbade auf 20—30 ccm eingeengt und mit verdünnter Schwefelsäure vorsichtig angesäuert, wodurch Fettsäuren und Eiweiss ausgefällt werden. Die jetzt vom Niederschlage filtrirte Lösung — was ziemlich rasch geschieht — wurde mit dem 4—5fachen Volumen Aether 6—8mal extrahirt und die vereinigten ätherischen Auszüge, nach Abdestilliren des Aethers, mit frisch bereitetem Bariumcarbonat neutralisirt. Das Filtrat von überschüssigem Bariumcarbonat und etwaigem Bariumsulfat wurde sammt Waschwasser auf dem Wasserbade concentrirt und die bariumlactathaltige Lösung mit verdünnter Schwefelsäure, wobei ein Ueberschuss der letzteren leicht vermieden werden konnte, zersetzt. Die frei gewordene Milchsäure

Digitized by Google

wurde jetzt mit Aether extrahirt; nach dem Abdestilliren des Aethers der Rückstand mit wenig Wasser und Zinkoxyd gekocht, schliesslich das Filtrat von überschüssigem Zinkoxyd bis zu beginnender Krystallisation abgedampft und im Exsiccator bis zu constantem Gewicht getrocknet. In einzelnen Fällen, wo das Zinklactat durch etwas Pigment gelb gefärbt war, wurde es nochmals in wenig Wasser gelöst, filtrirt, auf möglichst kleines Volumen abgedampft und mit einigen Tropfen absoluten Alkohols gefällt. Das so erhaltene fleischmilchsaure Zink zeigte sich bei mikroskopischer Besichtigung ganz homogen, aus den charakteristischen Krystallnadeln bestehend. Um jedoch eine Vorstellung von der Reinheit des Präparates zu haben, wurden von dem gewogenen Producte Krystallwasser- und Zinkbestimmungen ausgeführt. Ist auch, wie aus den mitzutheilenden Zahlen hervorgeht, nicht in allen Fällen das erhaltene Zinklactat chemisch rein gewesen, so sind die Abweichungen von den theoretisch berechneten Zahlen nur gering und geben wohl ziemlich genau die in dem Blute wirklich vorhandene Menge der Säure an. Hervorheben möchte ich, dass das bei der Durchleitung von Blut durch die Muskeln erhaltene Zinksalz stets viel reiner erhalten wurde, als wie das aus nicht durchgeleitetem Blute, das immer noch umkrystallisirt werden musste.[1])

Im normalen Kaninchenblute von 3 Thieren, zusammen in 210 ccm Blut, fand ich 0,2364 g lufttrockenes Zinklactat = 0,1518 g Milchsäure = 0,0723 Proc. Milchsäure.

0,2364 g des lufttrockenen Salzes verloren bei 110° 0,0302 g an Gewicht, entsprechend 12,79 Proc. H_2O. 0,2062 g des Salzes gaben 0,0691 g ZnO = 0,0555 g Zn oder 26,9 Proc. Zn. Fleischmilchsaures Zink verlangt 12,89 Proc. Krystallwasser und 26,74 Proc. Zn.

In 220 ccm normalen Hundeblutes gefunden 0,2435 g lufttrockenes Zinklactat = 0,1562 g Milchsäure = 0,071 Proc. Milchsäure.

In 200 ccm direct in Alkohol aufgefangenem venösem Menschenblute gefunden 0,0245 g lufttrockenes Zinklactat = 0,0158 g Milchsäure = 0,0079 Proc. Milchsäure.

In 83 ccm normalen Kaninchenblutes fand ich 0,083 g lufttrockenes Zinksalz = 0,0645 Proc. Milchsäure.

---

1) Erst nach Abschluss dieser Untersuchungen erhielt ich die Arbeit von Palm (Zeitschr. f. analyt. Chem. Jahrgang 26. S. 33. 1887), welcher zum Nachweis und quantitativer Bestimmung der Milchsäure in physiologischen und pathologischen Fällen die Ueberführung der letzteren in das basische Bleisalz von der Formel $3PbO(C_2H_6O_3)_2$ empfiehlt.

Digitized by Google

So weit war ich mit meinen Untersuchungen über die Milchsäure im normalen Blute gekommen, als die Arbeit von Dr. G. Gaglio in meine Hände gelangte, welche die weiteren Bestimmungen entbehrlich machte.

Wenn somit die Frage nach dem Vorkommen der Milchsäure im Blute im positiven Sinne entschieden ist, so ist die Frage nach ihrer Abstammung Gegenstand zahlreicher Controversen. Die nahe Beziehung der Milchsäure zu den Kohlehydraten brachte es mit sich, dass von je her die letzteren als die Muttersubstanzen der ersteren angesehen wurden. Liebig[1]), der sich von der Abwesenheit der Milchsäure im Harn gesunder Menschen überzeugte und sogar nach Einnahme einer bedeutenden Portion von milchsaurem Kali keine Spur von derselben im Harn fand, äusserte sich folgendermaassen: „Es ist hieraus klar, dass die Milchsäure in dem Organismus zu der Unterhaltung des Respirationsprocesses verwendet wird, und die Rolle, welche Zucker, Amylon, überhaupt alle die Stoffe spielen, welche in Berührung mit Thiersubstanzen in Milchsäure überzugehen vermögen, hört jetzt auf, eine Hypothese zu sein: sie verwandeln sich im Blute in milchsaure Salze, die ebenso schnell wieder zerstört werden, wie sie sich bilden, und die sich nur da anhäufen, wo die Menge des Sauerstoffs kleiner wird, oder wo sich seiner Wirkung eine andere Thätigkeit entgegensetzt."

Zu Gunsten der Annahme, dass die Kohlehydrate, und zwar in erster Linie das Glykogen als Muttersubstanz der Milchsäure anzusehen sei, wurden manche Erscheinungen im starren Muskel angeführt. Der vermeintliche Schwund der Kohlehydrate aus dem Muskel während der Erstarrung und das gleichzeitige Auftreten der Milchsäure in demselben sollten im causalen Zusammenhange zu einander stehen, indem während der Starre das Glykogen sich zu Milchsäure umwandle, weshalb auch die glykogenreichsten Muskeln, wie z. B. die Rückenmusculatur des Kaninchens, die grösste Menge der Säure bei der Erstarrung liefert. — Nun hat aber R. Böhm[2]) gezeigt, dass die thatsächliche Unterlage für diese Annahme nicht richtig ist. Böhm fand, dass bei Fernhaltung der Fäulniss während der Starre keine Abnahme des Glykogens im Muskel stattfindet; andererseits aber überzeugte er sich durch vergleichende Analysen frisch ausge-

1) Ueber die Bestandtheile der Flüssigkeiten des Fleisches. Ann. Chem. u. Pharm. LXII. Bd. S. 338.

2) Ueber das Verhalten des Glykogens und der Milchsäure im Muskelfleisch mit besonderer Berücksichtigung der Todtenstarre. Archiv für die gesamm. Physiologie. XXIII. Bd. 1880.

Digitized by Google

schnittener und nach Eintritt der Starre untersuchter Muskeln, dass während der Starre beträchtliche Mengen von Milchsäure gebildet werden. Auf Grund dieser Resultate stellt R. Böhm das Entstehen der Milchsäure im starren Muskel aus Glykogen entschieden in Abrede und als wahrscheinliche Quelle für dieselbe hält er die Eiweisskörper. Auch O. Nasse[1]) neigt zu der gleichen Ansicht, namentlich da H. Meyer (l. c.) im Blute mit Arsen vergifteter Hunde, womit bedeutender Eiweisszerfall im Organismus verbunden sei, Milchsäure in vermehrten Mengen nachgewiesen habe. Die Resultate der H. Meyer'schen Arbeit sind als Stütze dieser Ansicht wenig zu brauchen. H. Meyer konnte im normalen Blute keine Milchsäure finden, obgleich sie ein constanter Bestandtheil des Blutes ist. Aus 200 ccm Blut eines 12 Kilo schweren, mit Arsenik vergifteten Hundes wurde von H. Meyer 0,1 g saurer Syrup erhalten, der ein in den Formen des milchsauren Zinkes krystallisirendes Zinksalz mit 33,54 Proc. ZnO lieferte. (milchs. Zink 33,33 Proc.). Aus 600 ccm Blut eines anderen mit 0,05 g Arsenik vergifteten, 18,5 Kilo schweren Hundes wurden 0,8 g saurer Syrup erhalten. Die Form, die Löslichkeit und die Analyse des Zinksalzes (17,88 Proc. H_2O, 33,19 Proc. ZnO), das Aussehen und der Kalkgehalt des Kalksalzes (25,76 Proc. CaO), der Mangel der Circumpolarisation lehrten, dass man es mit inactiver Gährungsmilchsäure zu thun habe. Nur der Krystallwassergehalt des Kalksalzes (27,31 Proc.) würde für Fleischmilchsäure sprechen. — Weder G. Gaglio noch ich haben je aus dem Blute Gährungsmilchsäure, sondern stets Fleischmilchsäure erhalten. Irgend ein directer Nachweis für die Abstammung der Milchsäure aus Eiweiss existirt nicht. — Die von G. Gaglio[2]) geäusserte Vermuthung, dass Inosit das Material für die Milchsäurebildung im Organismus sei, scheint mir deshalb nicht wahrscheinlich, da die im Muskel aufgefundenen Inositmengen äusserst gering sind. — Dass die Milchsäure des Blutes nicht im Blutgefässsystem selbst, sondern in den vom Blut durchströmten lebenden Geweben des Organismus entsteht, ist höchst wahrscheinlich. M. v. Frey[3]) erhielt aus dem, durch das Hintertheil eines Hundes 3 Stunden lang durchgeleiteten Blut fast 10mal mehr Milchsäure, als das Blut ursprünglich enthielt. Aus den Versuchen des Dr. Gaglio geht hervor, dass der Muskel nicht der einzige Ort ist, wo durch Berührung von Blut und Gewebe

1) Zur Anatomie u. Physiologie d. quergestreiften Muskeln. Leipzig 1882. S. 94.

2) l. c. S. 414.

3) Versuche über den Stoffwechsel der Muskeln. Arch. für Anat. u. Phys. Physiol. Abth. S. 562. 1886.

Digitized by Google

Milchsäure sich im Blute ansammelt, sondern dass bei künstlicher Durchblutung überlebender Lunge und Niere das Blut ebenfalls bedeutend reicher an Milchsäure wird. — Ist nun dadurch unsere Kenntniss der Bildungsstätten der Fleischmilchsäure wesentlich befördert worden, so bleibt die Frage nach ihrer Muttersubstanz noch immer unerledigt. Von grosser Bedeutung ist der Versuch von Gaglio, wonach bei künstlicher Durchleitung von Blutserum durch ein Organ, z. B. die Lunge, der Gehalt des Serums an Milchsäure vor und nach der Durchleitung sich gleich bleibt, dass also der Zuwachs an der Säure durch die rothen Blutkörperchen bedingt wird und nicht die Folge des Auswaschens des betreffenden Organes ist.

Um nun die Stoffe, aus welchen Milchsäure im Organismus entsteht, als solche bestimmt zu charakterisiren, war das Nächstliegende, dazu die künstliche Durchblutung der überlebenden Organe unter Zusatz der zu untersuchenden Substanzen anzuwenden — ein Weg, den schon übrigens Gaglio betreten hat, als er seine Vermuthung, dass die Milchsäure aus Inosit entsteht, beweisen wollte. — Bei den von mir angestellten Versuchen wurden dem durch das Hintertheil von Kaninchen und Hunden durchgeleiteten Blute Lösungen von Traubenzucker, dann von Glykogen und endlich von propion- und buttersaurem Natrium zugesetzt. Die Gründe, weshalb ich auch mit den letztgenannten Salzen experimentirte, werde ich später erörtern.

Die Technik meiner Durchblutungsversuche war folgende: Das Versuchsthier wurde durch Verblutung aus den freigelegten Carotiden getödtet. Sofort, nachdem das Blut zu fliessen aufhörte, wurde die Bauchhöhle geöffnet, zunächst der Mastdarm an zwei Stellen so tief wie möglich unterbunden und dazwischen durchgeschnitten; ebenso die Speiseröhre nahe der Cardia. Sodann alle Gedärme sammt Magen, Milz und Leber aus der Bauchhöhle herausgenommen, wobei an die sich dabei bildenden, gefässenthaltenden Stränge Ligaturen angelegt wurden. In der so leergemachten Bauchhöhle wurde die Aorta und Cava ascendens unterhalb der Abgangstelle der Nierengefässe unterbunden, sodann in beide Gefässe Glascanülen eingeführt und zwar so, dass die Spitzen der Canülen an den Theilungsstellen der beiden Iliacae communes befestigt wurden. Jetzt wurde das ganze Hintertheil des Thieres oberhalb der Nieren von dem übrigen Körpertheil mit einem Beil vollständig getrennt und dicht unterhalb der Nieren um den ganzen Knochen-, Muskel- und Hautstumpf eine feste, mehrmals umschlungene Ligatur mittelst einer starken Kautschukschnur angelegt. Der offen gebliebene Rückgratskanal wurde mit gut passendem Glasstabe verstopft.

Digitized by Google

Der einfache Apparat, welcher zur Durchleitung des inzwischen geschlagenen und colirten Blutes diente, bestand aus einem Glasreservoir von circa 300 ccm Inhalt, das unten zu einer Röhre ausgezogen wurde und in einer grösseren, mit Wasser gefüllten Blechwanne derart an einem Stativ befestigt war, das durch Verschiebung der Wanne der Druck regulirt werden konnte. Das Wasser in der Wanne wurde auf Brüttemperatur erhalten. Die Röhre des Blutreservoirs war durch einen Kautschukschlauch mit einer Aortencanüle verbunden und in dem Kautschukschlauch zwei T-Röhren eingeschaltet, wovon die erste zur Aufnahme der Luftblasen diente, die andere mit einem Manometer verbunden war; ausserdem konnte noch der Druck durch am Kautschukschlauch angesetzte Klemmschrauben regulirt werden. Durchschnittlich floss das venöse Blut mit einer Geschwindigkeit von etwa 60 Tropfen per Minute. Das aus der Vene fliessende Blut, das stets dunkel-venös war, wurde in einem Kolben so lange mit Luft geschüttelt, bis es wieder hellrothe Farbe angenommen, also apnoisch geworden ist. Hierauf wurde es durch ein Leinwandstückchen, um etwaige Gerinnsel zurückzuhalten, in das Blutreservoir zurückgegossen, so dass dasselbe Blut mehrmals das präparirte Hintertheil passirte. — In den meisten Fällen wurde noch vor Beginn der Durchblutung und nach Beendigung derselben das Hintertheil des Thieres mit auf 40° C. erwärmter 0,6 proc. Kochsalzlösung ausgewaschen und das Waschwasser nach der Durchblutung zusammen mit dem Blute auf Milchsäure verarbeitet. — Während der Durchblutung blieb das Präparat mit feuchten warmen Tüchern bedeckt.

Zunächst hatte ich festzustellen, wie gross der Zuwachs an Milchsäure beim Durchbluten durch das Hintertheil eines Kaninchens ohne Zusatz von Dextrose oder Glykogen sein werde.

Versuch I.

3 grössere Kaninchen (Halbhasen) wurden durch Verblutung getödtet. Von der erhaltenen Blutmenge, im Ganzen 250 ccm, wurden 83 ccm gleich mit Alkohol vermischt und später auf Milchsäure verarbeitet. Der Rest des Blutes wurde durch das präparirte Hintertheil eines der Thiere in langsamem Strome einmal durchgeleitet.

Aus 112 ccm des durchgeleiteten Blutes erhielt ich 0,2032 g des lufttrockenen Zinksalzes, entsprechend 0,1307 g Milchsäure oder 0,1167 Proc. Das Salz war ganz rein, indem 0,2032 g des Salzes, bei 105° bis zu constantem Gewicht getrocknet, verloren 0,0262 g am Gewicht = 12,9 Proc. H_2O, und 0,177 g des trockenen Salzes

Digitized by Google

gaben 0,0593 g ZnO = 26,9 Proc. Zn. — Fleischmilchsaures Zink enthält 12,89 Proc. Krystallwasser und 26,74 Proc. Zn.

In den 83 ccm frischen Blutes fand ich 0,083 g lufttrockenes Zinksalz = 0,0645 Proc. Milchsäure. Das Salz war etwas gelblich gefärbt. Zu einer Krystallwasser- und Zinkbestimmung war die Menge zu gering.

Bei einmaliger Durchleitung ist also in gleichem Blute der Gehalt an Milchsäure um etwa 50 Proc. grösser geworden.

Um nun zu erfahren, wie viel Milchsäure nur während der Durchblutung entsteht, unabhängig von der in dem Muskelpräparate zurückgebliebenen Menge, wurden zwei folgende Versuche angestellt.

Versuch II.

Ein grösseres Kaninchen wurde durch Verblutung aus den Carotiden getödtet und die ganze Menge, 90 ccm, des defibrinirten Blutes zur Durchleitung angewendet. — Zunächst wurde aber durch das Hintertheil des Thieres 0,6proc. NaCl-Lösung durchgeleitet, bis die aus der Vene abfliessende Flüssigkeit farblos war. Hierauf wurden in den folgenden 3 Stunden die 90 ccm des Blutes durchgeleitet und gegen Ende des Versuchs das Blut aus dem Muskelpräparate mit 0,6proc. Kochsalzlösung nachgewaschen. Das aus der Vene herausfliessende Blut wurde 4mal apnoisch gemacht und von Neuem durch das Hintertheil geleitet.

Aus dem ersten NaCl-Waschwasser erhielt ich 0,011 g des Zinklactats. In den 90 ccm Blut sammt dem Waschwasser waren 0,1172 g Zinklactat mit 12,8 Proc. Krystallwasser, entsprechend 0,084 Proc. Milchsäure.

Versuch III.

3 Kaninchen wurden durch Verblutung rasch hintereinander getödtet und davon 175 ccm defibrinirtes Blut erhalten. Eine halbe Stunde nach dem Tode des letzten Thieres Beginn der Durchleitung der gesammten Blutmenge durch das getrennte Hintertheil desselben, nachdem noch vorher das Präparat mit Kochsalzlösung durchspült war. Die Durchleitung des Blutes dauerte 3 Stunden. Auch hier wurde wie im vorigen Versuche das im Präparate zurückgebliebene Blut mit Kochsalzlösung ausgewaschen.

Aus den 175 ccm Blut nach der Durchleitung erhielt ich 0,3705 g Zinklactat, entsprechend 0,1366 Proc. Milchsäure.

Das Salz war nahezu chemisch rein, wie aus folgenden Bestimmungen hervorgeht. 0,2865 g des lufttrockenen Salzes verloren bei

Digitized by Google

110° 0,037 g an Gewicht = 12,84 Proc. Krystallwasser. 0,2495 g des wasserfreien Salzes gaben 0,085 g ZnO = 27,34 Proc. Zn.

Nachdem der Zuwachs der Milchsäure in dem durch das Hintertheil des Kaninchens geleiteten Blute festgestellt war, handelte es sich darum, die Frage zu untersuchen, ob nach der Durchleitung von mit Dextrose versetztem Blute der Zuwachs noch grösser würde. Es ist daher folgender Versuch angestellt worden.

Versuch IV.

82 ccm defibrinirtes Kaninchenblut wurden mit 0,8 g reiner, nach Soxhlet dargestellter, in wenig Wasser gelöster Dextrose vermischt und durch das Hintertheil eines Kaninchens durchgeleitet. Die Durchblutung ging langsam, so dass das Blut in nahezu 2 Stunden 2 mal das Muskelpräparat passirte.

Aus 50 ccm des durchgeleiteten Blutes erhielt ich 0,1252 g reines Zinksalz, entsprechend 0,0807 g Milchsäure oder 0,1615 Proc. — Die Analyse des Salzes ergab mir folgende Zahlen: 0,1102 g des lufttrockenen Salzes verloren bei 110° 0,0142 g an Gewicht, entsprechend 12,87 Proc. H_2O, und 0,096 g des krystallwasserfreien Salzes gaben 0,033 g ZnO oder 27,5 Proc. Zn.

Der Zuwachs an Milchsäure ist in diesem Versuche etwas grösser, als wie im vorigen geworden: 0,16 Proc. gegen 0,11 Proc., 0,08 Proc. und 0,13 Proc.

Aus dem mit Aether extrahirten schwefelsäurehaltigen Rückstand wurde die Säure mit Baryumcarbonat entfernt und in dem, Fehlingsche Lösung stark reducirenden Filtrate der Zuckergehalt bestimmt. Ich fand in dem, 50 ccm verarbeiteten Blutes entsprechenden Rückstande 0,32 g Dextrose. Da die Dextrose in etwas mehr als 82 ccm Blutflüssigkeit aufgelöst war, so sind etwa 0,56 g unveränderten Zuckers zurückerhalten worden.

Aus dem vorstehenden Versuche geht hervor, dass beim Durchleiten dextrosehaltigen Blutes durch das Hintertheil des Thieres der Procentgehalt der Milchsäure um ein Weniges erhöht wurde. Wenigstens ist dies die höchste Procentzahl. Der Zuwachs ist jedoch so gering, dass er ebenso gut zufällig sein kann, namentlich wenn man berücksichtigt, dass ein grosser Theil des Zuckers wiedergewonnen wurde.

Um prägnantere Resultate zu erhalten, habe ich die folgenden Versuche an Hunden angestellt. Die verwendeten Thiere waren von möglichst gleichem Körpergewicht und erhielten 16—18 Stunden vor dem Versuche keine Nahrung.

Digitized by Google

Versuch V.

Ein Hund von 10,1 Kilo Körpergewicht, seit 18 Stunden hungernd, wurde durch Verblutung getödtet. 20 Minuten nach dem Tode beginnt die Durchleitung von 300 ccm defibrinirten Blutes durch das Hintertheil, nachdem Durchspülung der Gefässe des Präparates mit 0,6 proc. Kochsalzlösung vorausgegangen ist. Die Durchleitung dauerte 3 Stunden. Gegen Ende des Versuchs wurde das Blut aus dem Muskelpräparate mit Kochsalzlösung nachgewaschen und der Hauptblutmenge zur Verarbeitung an Milchsäure zugesetzt.

Aus den 300 ccm Blut wurden 0,849 g lufttrockenes Zinklactat erhalten, entsprechend 0,1825 Proc. Milchsäure. 0,1265 g des lufttrockenen Salzes verloren bei 110° getrocknet 0,0165 g an Gewicht, entsprechend 13,0 Proc. H_2O. 0,11 g des krystallwasserfreien Salzes gaben 0,036 g ZnO = 27,3 Proc. Zn.

Versuch VI.

Ein Hund von 9,25 Kilo Körpergewicht, seit 17 Stunden hungernd, wird durch Verblutung getödtet. Nach vorausgegangener Durchspülung der Gefässe mit 0,6 proc. Kochsalzlösung Durchleitung von 300 ccm Blut, denen 0,75 g Glykogen, in möglichst wenig Wasser gelöst, zugesetzt werden. Die Durchleitung dauert ebenfalls 3 Stunden und gegen Ende derselben wird das Blut aus den Gefässen nachgewaschen.

Aus den 300 ccm Blut wurden 1,083 g lufttrockenes Zinksalz, entsprechend 0,2325 Proc. Milchsäure, erhalten. — 0,272 g des Salzes verloren bei 110° bis zu constantem Gewicht getrocknet 0,0345 g an Gewicht, entsprechend 12,68 Proc. Krystallwasser.

Versuch VII.

Ein Hund von 7,45 Kilo Körpergewicht, 18 Stunden vorher ohne Nahrung, wird durch Verblutung getödtet. In diesem Versuche wurde die Gesammtmenge des Blutes, 600 ccm, zur Durchblutung verwendet. Eine halbe Stunde nach dem Tode beginnt die Durchleitung, und zwar während der ersten halben Stunde mit 0,6 proc. Kochsalzlösung und während der folgenden drei Stunden der 600 ccm defibrinirten Blutes, zu welchen 1,0 g in möglichst wenig Wasser gelösten Glykogens zugesetzt wurde. Das Blut fliesst aus der Venencanüle mit abnehmender Geschwindigkeit: anfangs 70—60, gegen Ende 10 Tropfen in einer Minute. Gegen Ende wird das Blut aus den Gefässen mit Kochsalzlösung nachgewaschen und der Hauptmenge des Blutes zugesetzt.

In diesem Falle wurde zunächst in dem vor der Durchblutung

Digitized by Google

erhaltenen Waschwasser, 420 ccm, der Gehalt an Milchsäure bestimmt und 0,301 g lufttrockenes reines Zinksalz erhalten.

Aus dem durchgeleiteten Blute, 600 ccm, wurden 1,41 g lufttrockenes Zinklactat erhalten, entsprechend 0,909 g Milchsäure oder 0,1516 Proc. — 0,1615 g des lufttrockenen Salzes verloren bei 110° getrocknet 0,021 g an Gewicht = 13,0 Proc. H_2O und 0,2292 g des krystallwasserfreien Salzes gaben 0,0757 g ZnO oder 26,5 Proc. Zn.

Versuch VIII.

Ein Hund von 5,6 Kilo Körpergewicht, seit 16 Stunden hungernd, wurde durch Verblutung getödtet. Da das Thier diesmal von ungefähr halbem Körpergewicht wie die vorigen war, so war auch die zur Durchleitung angewandte Blutmenge nur 150 ccm; dieser wurden 0,5 g Glykogen, in Wasser gelöst, zugesetzt. Der Durchleitung ging, wie stets, eine Durchspülung der Gefässe des Präparates mit Kochsalzlösung voraus. Die Durchleitung dauerte 3 Stunden; nach Beendigung derselben wurde das in den Gefässen gebliebene Blut mit 0,6 proc. Kochsalzlösung nachgewaschen.

Erhalten aus den 150 ccm Blut 0,7215 g lufttrockenes Zinklactat = 0,464 g Milchsäure oder 0,3093 Proc. — 0,3213 g des lufttrockenen Salzes verloren bei 110° getrocknet 0,04 g an Gewicht = 12,44 Proc. H_2O und 0,2813 g des krystallwasserfreien Salzes gaben 0,0908 g ZnO oder 26,94 Proc. Zn.

In dem nach Extraction mit Aether gebliebenen Rückstande wurde die Zuckerbestimmung mittelst Fehling'scher Lösung ausgeführt. Es fanden sich im Ganzen 0,125 g Traubenzucker.

Versuch IX.

Ein Hund von 8,2 Kilo Körpergewicht, seit 20 Stunden hungernd, wird durch Verblutung getödtet. Nach vorausgegangener Durchspülung der Gefässe des getrennten Hintertheils mit 0,6 proc. Kochsalzlösung beginnt die Durchleitung von 260 ccm defibrinirten Blutes, denen 1,0 g Dextrose, in wenig Wasser gelöst, zugesetzt wird. Die Durchleitung dauert 3 Stunden; nach Beendigung derselben wird das in den Gefässen gebliebene Blut mit Kochsalzlösung nachgewaschen und der Hauptmenge zugesetzt.

Aus den 260 ccm Blut wurden 1,127 g lufttrockenes Zinklactat erhalten = 0,7248 g Milchsäure oder 0,2787 Proc. — 0,2847 g des lufttrockenen Salzes verloren bei 110° getrocknet 0,0368 g an Gewicht = 12,92 Proc. H_2O und 0,2479 g krystallwasserfreies Salz gaben 0,0822 g ZnO oder 27,6 Proc. Zn.

Digitized by Google

Die Bestimmung der Traubenzuckermenge in dem Rückstande nach Extraction mit Aether verunglückte..

Versuch X.

Ein Hund von 12,4 Kilo Körpergewicht, 16 Stunden vor dem Versuche ohne Nahrung, wird durch Verblutung getödtet. — Von der gesammten Blutmenge, 520 ccm, werden 220 ccm zur directen Milchsäurebestimmung angewandt; die übrigen 300 ccm Blut sind unter Zusatz von 1,5 g propionsaurem Natron, nach vorausgegangener Ausspülung der Gefässe mit 0,6 proc. Kochsalzlösung, während 3 Stunden durch das getrennte Hintertheil des Hundes geleitet worden.

Aus den 220 ccm direct analysirten Blutes wurden 0,2435 g lufttrockenes Zinksalz erhalten, entsprechend 0,071 Proc. Milchsäure.

In den 300 ccm Blut nach der Durchleitung wurden gefunden 0,5125 g lufttrockenes Zinksalz = 0,3296 g Milchsäure oder 0,11 Proc. — 0,3595 g des lufttrockenen Salzes verloren bei 110° getrocknet 0,0455 g an Gewicht = 12,65 Proc. H_2O.

Versuch XI.

Ein Hund von 10,4 Kilo Körpergewicht, seit 18 Stunden ohne Nahrung, wird durch Verblutung getödtet. Die gesammte Blutmenge, 450 ccm, unter Zusatz von 2,0 g buttersaurem Natron, wurde während 5 Stunden durch das Hintertheil des Thieres geleitet. — Die Ausspülung der Gefässe mit 0,6 proc. Kochsalzlösung ging ebenfalls der Durchleitung voraus und nach Beendigung derselben wurde das in den Gefässen gebliebene Blut mit Kochsalzlösung nachgewaschen und der Hauptmenge zugesetzt.

Aus der ganzen Blutmenge, 450 ccm, erhalten 0,4843 g lufttrockenes Zinksalz = 0,3115 g Milchsäure oder 0,069 Proc. — 0,3065 g des lufttrockenen Salzes verloren bei 110° getrocknet 0,0405 g an Gewicht = 13,21 Proc. H_2O.

In den folgenden 2 Tabellen sind sämmtliche Versuche zusammengestellt:

A. Versuche an Kaninchen.

Versuch	Dauer der Durchleitung	Analysirte Blutmenge nach der Durchleitung	Zusatz zum Blute	Erhaltene Milchsäuremenge	Erhaltene Milchsäuremenge in Proc.
I	3½ Stunden	112 ccm	—	0,1307 g	0,1167
II	3 "	90 "	—	0,0753 "	0,0840
III	3 "	175 "	—	0,2383 "	0,1366
IV	2 "	50 "	0,8 g Dextrose	0,0807 "	0,1615

Digitized by Google

B. Versuche an Hunden.

Versuch	Dauer der Durchleitung	Analysirte Blutmenge nach der Durchleitung	Zusatz zum Blute	Erhaltene Milchsäuremenge	Erhaltene Milchsäuremenge in Proc.
V	3 Stunden	300 ccm	—	0,5510 g	0,1825
VI	3 "	300 "	0,75 g Glykogen	0,6965 "	0,2325
VII	3 "	600 "	1,0 " "	0,9090 "	0,1516
VIII	3 "	150 "	0,5 " "	0,4640 "	0,3093
IX	3 "	260 "	1,0 " Dextrose	0,7248 "	0,2787
X	3 "	300 "	1,5 " propionsaures Natron	0,3296 "	0,1100
XI	5 "	450 "	2,0 g buttersaures Natron	0,3115 "	0,0690

Aus dem Vergleich der beiden ersten Versuche am Hunde, die sonst ganz caeteris paribus ausgeführt wurden, geht hervor, dass der Zusatz von Glykogen merklich die Michsäuremenge im Blute erhöht hat. Im dritten Versuche, wo ebenfalls Glykogen, jedoch zu der doppelten Blutmenge zugesetzt wurde, ist zwar der Procentgehalt der Milchsäure etwas geringer, gegen normal 16 Proc. weniger; aber absolut genommen erhielt ich hier die grösste Quantität der Säure in allen meinen Versuchen, wobei noch zu berücksichtigen ist, dass das Blut in der gleichen Zeit mit dem Gewebe viel weniger in Berührung und das Versuchsthier, resp. die durchströmte Masse des Gewebes kleiner war. Dass dies von wesentlichem Einfluss ist, geht deutlich aus dem nachfolgenden Versuche hervor, wo ein halb so schweres Thier verwendet und auch nur die halbe Blutmenge (150) durchgeleitet wurde; denn während im Versuch Nr. VI der Procentgehalt der Milchsäure gegen normal um 27 Proc. erhöht wurde, beträgt hier die Vermehrung der Milchsäure 69 Proc. Unzweifelhaft wird bei der Durchblutung ein Theil des Glykogens zunächst in Dextrose, sodann in Milchsäure verwandelt. Das mit Glykogen versetzte, durchgeleitete Blut ist stets stark zuckerhaltig, welcher hohe Zuckergehalt nur vom zugesetzten Glykogen herrühren kann. Sowohl in den Versuchen am Kaninchen, wie am Hunde, war in dem durchgeleiteten Blute, dem Dextrose zugesetzt war, die Milchsäure merklich vermehrt. In dem Versuche am Hunde betrug die Vermehrung 52 Proc. Meine Versuche sprechen dafür, dass sehr wahrscheinlich die Kohlehydrate der Gewebe, speciell das Glykogen, Muttersubstanz der Milchsäure im Blute sind. Natürlich bleibt es dabei nicht ausgeschlossen, dass der wesentliche Theil des durch das arterielle Blut dem Muskel zugeführten Zuckers direct zu Kohlensäure und Wasser verbrannt wird,

Digitized by Google

wofür die neuerdings von Chauveau[1]) publicirten Versuche sprechen und deren Resultat er in folgenden Worten formulirt: „. . . . on voit le foie fournir constamment de la glycose au sang. Cette glycose, incessamment cédée aux organes dans les capillaires de la circulation générale, constitue le principal aliment des combustions organiques, sources de la chaleur animale et du travail musculaire, car cet aliment prend au sang la majeure partie de l'oxygène absorbé dans les capillaires; de plus, toutes les conditions qui modifient les combustions modifient dans le même sens la quantité de glycose consommée par les organes."

Die Möglichkeit, dass auch aus den Proteïnsubstanzen Fleischmilchsäure entsteht, ist nicht ausgeschlossen, nur dürfte ein directer Beweis dafür schwer zu führen sein. Dagegen sprechen die zwei letzten Durchblutungen unter Zusatz von propionsaurem und buttersaurem Natron mit Entschiedenheit dafür, dass im Organismus aus den flüchtigen Fettsäuren keine Milchsäure entsteht. Bei der Anstellung dieser Versuche ging ich von der Erwägung aus, dass bei der Oxydation der Eiweisskörper reichlich flüchtige Fettsäuren gebildet und andererseits im Thierkörper sehr häufig organische Substanzen in ihre Oxyderivate verwandelt werden. Man könnte erwarten, dass ähnlich, wie z. B. Benzol im Organismus zu Phenol wird, nach der Gleichung $C_6H_6 + O = C_6H_5OH$ auch die Propionsäure oder Buttersäure zu Milchsäure oxydirt werden:

$$CH_3 . CH_2 . CO_2H + O = CH_3 . CH(OH) . CO_2H \quad \text{oder}$$

$$CH_3 . CH_2 . CH_2 . CO_2H + O_4 = CH_3 . CH(OH) . CO_2H + CO_2 + H_2O.$$

Das Resultat der beiden Versuche war, dass der grösste Theil der zugesetzten flüchtigen Fettsäuren unverändert und die Milchsäuremenge nach der Durchblutung eher vermindert als erhöht gefunden wurde. Der grösste Theil der beiden zugesetzten Fettsäuren fand sich in dem durchgeleiteten Blute wieder. Mit Rücksicht jedoch auf die zu isolirende Milchsäure habe ich von einer quantitativen Bestimmung der flüchtigen Säuren Abstand genommen.

Am Schlusse dieser Arbeit erfülle ich die angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Nencki, der mir so oft mit Rath und That entgegenkam, meinen besten Dank auszusprechen.

Bern, im Januar 1887.

---

1) Comptes rend. T. 103. p. 974, 1057 et 1153.

Digitized by Google

XV.

Ueber die giftige Wirkung der chlorsauren Salze.

Von

F. Marchand

in Marburg.

(Fortsetzung und Schluss aus diesem Archiv. XXIII. Bd. S. 315.)

Zusammenfassung der Ergebnisse der Versuche an Hunden.

Uebersicht der Versuche nach der Dosirung.

	g pro Kilo	*Einführung per os. 1. Reihe.*
Versuch 1. Hund von 9,4 Kilo	0,74	Nach 5½ Stunden noch keine Veränderung.
	0,55	5½ Stunden nach der 1. Gabe. Nach 3½ Stunden keine Veränderung.
	0,55	3½ Stunden nach der 2. Gabe. Eintritt der Blutveränderung nicht beobachtet.
	1,8	in 10 St. Starke Hämoglobinausscheidung, im Laufe der nächsten 12 St. beginnend, über 24 St. anhaltend.
Versuch 2. Derselbe Hund	0,74	Nach 3 Stunden keine Veränderung.
	0,55	3 St. nach der 1. Dose. Nach 2 St. keine Veränderung.
	0,55	2 St. nach der 2. Dose. Nach 3 St. keine Veränderung.
	0,3	3 St. nach der 3. Dose. Nach 1 St. keine Veränderung.
	0,55	1 St. nach der 4. Dose. Nach 1 St. beginnende Blutveränderung.
	2,7	in 9 Stunden. Methämoglobinbildung im Blute; geringe Ausscheidung von Methämoglobin (?), reichlichere von Gallenfarbstoff.
		2. Reihe.
Versuch 3. Hund von 10 Kilo	0,8	in Substanz auf einmal, ohne jede Folge.
Versuch 4. Derselbe Hund	1,0	in Substanz; Blutveränderung nach 8 St. zuerst beobachtet, aber jedenfalls schon früher eingetreten. Starke Ausscheidung von Methämoglobin nach 10 Stunden beginnend.
Versuch 5. Hund von 18,5 Kilo	1,08 + 0,3	Schwere Blutveränderung 4 St. nach der 1. Gabe; Tod nach 5½ St. Blut dunkelchocoladenbraun.
Versuch 6. Hund von 8,6 Kilo	1,2	Beginnende Blutveränderung nach 4 St.; Tod nach 7 St. Blut dunkelchocoladenbraun.

Digitized by Google

	g pro Kilo	*Intravenöse Infusion. 3. Reihe.*
Versuch 7. Hund von 4,5 Kilo	1,0	in 73 Minuten in die Vene in 90 ccm Lösung infundirt. Ohne jeden Nachtheil ertragen.
Versuch 8. Derselbe Hund	1,0	in 30 Min. infundirt. Nach 2 St. beginnende Blutveränderung. Nach 8—9 St. beginnende Methämoglobinausscheidung.
Versuch 9. Derselbe Hund	1,0	in 10 Min. infundirt. Nach 80 Min. spectroskopisch erkennbare Blutveränderung. Tod nach 9 Stunden. Blut dunkelbraun.

Bei mehrmals wiederholten kleineren Gaben können Vergiftungserscheinungen ganz fehlen, wenn die Pausen zwischen den einzelnen Gaben so gewählt werden, dass das Salz in der Zwischenzeit ganz oder zum grössten Theil ausgeschieden werden kann. Auf diese Weise kann eine relativ grosse Menge des Salzes eingeführt werden, ohne Schaden anzurichten. Geschieht dagegen die Ausscheidung nicht hinreichend, so kann eine Cumulirung der Einzeldosen eintreten, so dass dann nach Einführung einer weiteren kleineren Gabe des Salzes Intoxicationserscheinungen auftreten können. Das Zustandekommen der Vergiftung hängt also wesentlich von dem Verhältniss der Resorption zu der Ausscheidung ab. Dabei ist es bei der Aufnahme des Salzes durch den Magen ziemlich gleichgültig, ob das Salz in Substanz oder mit wenig oder viel Wasser eingeführt wird. Auch eine mässige Menge fester Nahrung (Fleisch) scheint den Eintritt der Vergiftung nicht zu verzögern. Indess ist anzunehmen, dass bei sehr reichlichem festen Mageninhalt die Wirkung selbst grosser Dosen verzögert oder sogar vernichtet werden kann, wenigstens dürfte dies aus einigen Versuchen v. Mering's hervorgehen, welcher Hunden relativ grosse Mengen chlorsauren Salzes ohne Schaden beibrachte, wenn gleichzeitig grössere Fleischmengen gegeben wurden.[1])

Ich selbst hatte früher vermuthet, dass diese Unschädlichkeit grosser Dosen bei gefülltem Magen durch eine bereits im Verdauungskanal stattfindende Zersetzung des Salzes bedingt sei, doch ist das nicht richtig. Es kann sich nur um eine Verlangsamung der Resorption bei gleichzeitiger lebhafter Ausscheidung handeln.

Aus meinen Versuchen geht hervor, dass beim Hunde bei der Einführung per os eine einmalige Dosis chlorsauren Natrons von 0,8 pro Kilo noch ohne Schaden ertragen wurde, während unter gleichen Bedingungen bereits 1,0 pro Kilo erhebliche Vergiftungserscheinungen und eine einmalige Gabe von 1,2 pro Kilo baldigen Tod zur Folge hatte.

1) v. Mering, Das chlorsaure Kali. Berlin 1885. S. 70 ff.

Digitized by Google

Neuerdings hat Pozzan[1]) einen Versuch mitgetheilt, in welchem einem Hunde von 14,7 Kilo eine Menge von 29 g Kali chlor. in Lösung in den nüchternen Magen injicirt wurde, ohne dass der Tod, ja selbst ohne dass eine deutliche Vergiftung eintrat. Dieser Versuch steht auf den ersten Blick in unlösbarem Widerspruch mit den meinigen, da eine Menge von 2,0 g pro Kilo bei einmaliger Einführung mit Sicherheit genügen müsste, um mindestens eine schwere Vergiftung herbeizuführen. Indess muss hervorgehoben werden, dass dieser Versuch kaum zu verwerthen ist, weil er zu mangelhaft beobachtet wurde.

Die erwähnte Quantität chlorsaures Kali wurde dem Hunde um Mittag injicirt. Puls 112. Respiration 28. Nach 2 Minuten wälzt sich der Hund unter Schmerzäusserungen an der Erde, erhebt sich aber gleich darauf und bleibt auf den Füssen. Puls 100. Respiration 28. Nach weiteren 2 Minuten ist das Thier ruhig, aber sehr deprimirt, steht und geht herum. Pupillen verengt. Bei Druck auf den Bauch kein Schmerz. Darauf wurde das Thier verlassen. Am folgenden Morgen zeigte es sich noch einigermaassen deprimirt, die Pupillen waren normal, der Hund lief herum und zeigte nirgends Schmerzhaftigkeit, frass sogar mit einiger Gier. Am folgenden Tage zeigte er keine Veränderung und war ziemlich lebhaft.

Das ist die ganze Beobachtung. Hatte das Thier vielleicht die ganze eingeführte Menge unmittelbar darauf ausgebrochen? Es wird nicht einmal angegeben, ob der Harn aufgefangen und untersucht wurde; da das Thier einfach sich selbst überlassen blieb, ist das kaum anzunehmen. Versuche dieser Art können selbstverständlich nicht für die Entscheidung der vorliegenden Frage verwerthet werden.

Die Versuche mit intravenöser Injection des chlorsauren Natrium lassen am deutlichsten erkennen, wie sehr der Eintritt der giftigen Wirkung von der Schnelligkeit der Aufnahme des Salzes und der dazu im umgekehrten Verhältniss stehenden Geschwindigkeit der Ausscheidung abhängt. Denn durch dieselbe Menge von 1 g pro Kilo wurde bei einer Dauer der Infusion von 73 Minuten gar keine Wirkung erzielt, bei einer Dauer derselben von 30 Minuten starke Intoxication, bei einer Dauer von 10 Minuten tödtliche Vergiftung.

Eine allgemein gültige Bestimmung der giftigen Dosis der chlorsauren Salze lässt sich demnach nicht machen.

Die Zeit des Eintrittes der Vergiftungserscheinungen hängt selbstverständlich von der Schnelligkeit der Aufnahme und der Grösse der Dosis ab, die erstere wiederum von der Art der Einverleibung. Es können hier natürlich nur diejenigen Versuche in Frage kommen, bei welchen eine einmalige Dosis beigebracht wurde.

1) Sull. avvelenamento acutissimo per clorato di potassa. Rivista sperim. di freniatria e di medic. legale. An. XI. Fasc. 1. 1885.

Digitized by Google

Bei Einführung von 1,2 pro Kilo in den Magen trat die charakteristische Blutveränderung nach ungefähr 4 Stunden ein, während dieselbe bei der intravenösen Injection von 1,0 pro Kilo in Versuch 8 bereits nach 1½—2 Stunden, in Versuch 9 nach circa 80 Minuten zu constatiren war. Am schnellsten vollzog sich der Eintritt der Blutveränderung bei der intraperitonealen Injection, wie aus meinen früheren Versuchen [1]) hervorgeht. Denn in dem einen (nach Injection von 1,4 g pro Kilo in 10proc. Lösung) wurde die dunkle Färbung bereits nach 25 Minuten, in dem zweiten (nach Injection von 1,2 g pro Kilo in 20proc. Lösung) nach 58 Minuten beobachtet. Doch muss bemerkt werden, dass diese Zeit in Wahrheit nicht den ersten Anfang der Veränderung betraf; besonders in dem zweiten Versuche war die Blutveränderung zur Zeit der Abnahme der ersten braunrothen Probe bereits so weit vorgeschritten, dass der Anfang der Veränderung schon weit früher stattgehabt haben musste.

Dieser frühzeitige Eintritt der Intoxication lässt sich nur dadurch erklären, dass die Resorption des Salzes von dem Peritoneum aus sehr schnell stattfindet, während die Flüssigkeit langsam aufgenommen wird und daher auch die Ausscheidung weniger begünstigt wird, als bei der directen Infusion in das Blut. In einem meiner früheren Versuche fand sich sogar in der Bauchhöhle bei der Section mehr Flüssigkeit, als eingespritzt war, was also nur durch eine von Seiten des Peritoneum stattgehabte Transsudation möglich war.

Die Blutveränderung. Die Bildung des Methämoglobin tritt unter dem Einfluss des chlorsauren Natrium an den histologisch noch nicht nachweisbar veränderten rothen Blutkörperchen ein. Ich habe auf diesen Punkt besondere Aufmerksamkeit gerichtet, da mir derselbe von grosser Wichtigkeit zu sein scheint. Es ist mir nie gelungen, beim Hunde in dem Stadium der „primären" Blutveränderung eine Lösung der rothen Blutkörperchen oder eine irgendwie erhebliche Färbung des Serum durch gelösten Blutfarbstoff nachzuweisen, und wenn auch bei der mikroskopischen Untersuchung vereinzelte in Lösung begriffene Körperchen leicht übersehen werden können, so würden diese doch zu der Schwere der Farbenveränderung in gar keinem Verhältniss stehen. Die Methämoglobinbildung kann sogar einen tödtlichen Grad erreichen, ohne dass es zu einer Lösung der rothen Blutkörperchen zu kommen braucht.

Man kann auch unter dem Mikroskop an einer dünnen Schicht

1) Virchow's Archiv. 77. Bd. S. 472.

Digitized by Google

Blut in diesem Zustande eine dunklere Färbung wahrnehmen, welche sich durch ihren mehr bräunlichen Ton von der Farbe des venösen Blutes sehr deutlich unterscheidet. (Eine mikrospectroskopische Untersuchung konnte ich aus Mangel an einem Apparat nicht vornehmen, doch glaube ich, dass eine solche kaum weitere Aufschlüsse gegeben haben würde.)

Die einzige Veränderung, welche ich an den rothen Blutkörperchen im Stadium der intensiven Methämoglobinbildung mikroskopisch wahrnehmen konnte, habe ich in den obigen Versuchen als „leichte Quellung" bezeichnet, d. h. die rothen Blutkörperchen erschienen an den Rändern etwas dicker, ihre Delle etwas tiefer als normal. Indess kann man sich über den Grad dieser Veränderung leicht täuschen.

Ein abweichendes Verhalten zeigten die Blutkörperchen (abgesehen von den späteren Veränderungen) eigentlich nur in dem zweiten Versuch, wo dieselben eine sehr grosse Anzahl sogenannter Kappenformen und stark gefaltete Bildungen darboten; diese letzteren sind nicht mit den gewöhnlichen gezackten Körperchen zu verwechseln, welche so leicht infolge von Verdunstung entstehen, sondern die Blutkörperchen erscheinen in der That wie gefaltete Blättchen und unregelmässig verzerrt, andere halbkugelig mit tiefer centraler Einbuchtung. Diese Veränderung bestand bereits im Anfang des Versuches, schien mir jedoch im weiteren Verlaufe noch zuzunehmen. Ich glaube dieselbe nicht der unmittelbaren Wirkung des Salzes zuschreiben zu können, da sie in den übrigen Versuchen fehlte; es handelte sich in diesem Versuch um ein durch die vorhergegangene Vergiftung anämisch gewordenes Thier, dessen Blutkörperchen nicht als intact zu bezeichnen waren. In der That glichen dieselben ganz denen mancher Fälle von sogenannter perniciöser Anämie beim Menschen. Die Geldrollenbildung war in diesem Falle sehr unvollkommen.

Die Anfänge der Methämoglobinbildung lassen sich nur durch genaue Vergleichung mit normalem arteriellen Blut an der dunkler rothen, allmählich mehr und mehr braunrothen Farbe erkennen, welche namentlich dadurch ausgezeichnet ist, dass sie sich beim Schütteln mit Luft wenig oder gar nicht verändert. Bei starker Verdünnung mit Wasser ist das Blut in diesem Stadium noch deutlich roth, erhält aber allmählich einen Stich ins Gelbliche, welcher bei der dunkelbraunen Blutfarbe sehr viel stärker hervortritt. Mit Hülfe des Spectroskops ist in dem bereits deutlich dunkler braunroth gefärbten Blut im Anfange der Einwirkung noch keine Absorption im Roth des Spectrum zu erkennen (wenigstens nicht mit den mir

Digitized by Google

zu Gebote stehenden Hülfsmitteln [1]), da der Methämoglobinstreifen überhaupt erst bei einer relativ viel intensiveren Farbe der Lösung sichtbar wird, als die Oxyhämoglobinstreifen.

Ich benutzte in der Regel Verdünnungen des Blutes von 1 : 7,5, 1 : 15, 1 : 30 und 1 : 60 in Schichten von 1 oder 5 Centimetern. Meist wurde 1/2 ccm geschlagenes Blut mit Hülfe einer in 1/10 ccm getheilten Pipette abgemessen, mit der entsprechenden Menge destillirten Wassers verdünnt und unfiltrirt untersucht. Eine genauere Abmessung erschien für den vorliegenden Zweck nicht erforderlich; für manche Fälle genügte einfache willkürliche Verdünnung. Genauere quantitative Bestimmungen der Zunahme des Methämoglobin- und Abnahme des Oxyhämoglobingehaltes konnte ich in Ermangelung der erforderlichen Apparate nicht vornehmen und vermag daher namentlich auch über den Grad des Methämoglobingehaltes, welcher mit der Erhaltung des Lebens noch verträglich ist, keine genauen Angaben zu machen. Uebrigens möchte ich glauben, dass sich diese Bestimmungen colorimetrisch nach der Vierordtschen Methode nur schwer ausführen lassen werden, da der Grad der Absorption des Oxyhämoglobinspectrum durch das gleichzeitige Vorhandensein des Methämoglobin zu sehr beeinflusst wird. Ein sicheres Resultat wird sich nur durch Gasanalyse ermitteln lassen.

Bei dieser Gelegenheit sei darauf hingewiesen, dass zur Constatirung eines nur geringen oder mässigen Gehaltes an Methämoglobin zu praktisch-diagnostischen, besonders gerichtsärztlichen Zwecken die Blutprobe nicht so stark verdünnt werden darf, dass noch getrennte Oxyhämoglobinstreifen sichtbar sind, da hierbei der Streifen im Roth sehr häufig noch nicht erkennbar ist. Untersucht man eine solche Probe in 5 mal dickerer Schicht, so dass das Spectrum bis auf das Roth ganz verdunkelt ist, so tritt dann der Methämoglobinstreifen deutlich hervor. Bei stärkerem Gehalt an Methämoglobin kann man die Verdünnung leicht so reguliren, dass der Streifen im Roth neben den beiden Oxyhämoglobinstreifen sichtbar ist. Verdünnt man sodann stärker, so verschwindet zuerst der Streifen im Roth, dann werden allmählich die beiden Oxyhämoglobinstreifen blasser, so dass schliesslich nur noch ein schwacher Schatten bei der Linie D übrig bleibt. Setzt man in diesem Stadium der Verdünnung etwas Schwefelammonium zu der jetzt blassgelblich gewordenen Probe, so nimmt dieselbe einen mehr röthlichen Ton an und gleichzeitig treten beide Oxyhämoglobinstreifen stärker hervor, was offenbar nur daher rühren kann, dass das vorher nicht mehr spectroskopisch erkennbare Methämoglobin in Oxyhämoglobin umgewandelt worden ist. Wenn man die obige Vorsichtsmaassregel ausser Acht lässt, kann man leicht einen ziemlich beträchtlichen Gehalt an Methämoglobin im Blut übersehen. Ich

1) Da das hiesige pathologische Institut ein Spectroskop leider noch nicht besass, habe ich die obigen Untersuchungen mit einem für die gewöhnlichen Bedürfnisse recht guten Apparat des pharmakologischen Institutes von Müncke in Berlin angestellt, dessen Benutzung mir mein verehrter College, Herr Prof. Meyer, mit dankenswerther Freundlichkeit gestattete. Zu einigen Versuchen wurde ein kleines Spectroskop von Schmidt und Hänsch benutzt.

Digitized by Google

glaube darauf hauptsächlich die negativen Resultate der spectroskopischen Blutuntersuchung des als dunkelbraun oder rothbraun bezeichneten Leichenblutes in manchen Fällen von Vergiftung durch chlorsaure Salze zurückführen zu müssen.

Uebrigens scheint mir aus dem Verhalten der Streifen im Grün sicher hervorzugehen, dass es sich hier nur um Reste der Oxyhämoglobinstreifen handeln kann und nicht um Streifen, welche dem Methämoglobin als solchem angehören, wie Jäderholm annahm. In reinen Methämoglobinlösungen habe ich jene Streifen nie wahrnehmen können.

Die Versuche, in welchen die Blutveränderung spectroskopisch bei bestimmten Verdünnungen verfolgt wurde, waren Nr. 4, 6, 8 und 9. Nr. 4 lässt sich jedoch hier kaum verwerthen, da die spectroskopische Veränderung nicht von Anfang an beobachtet wurde. (Erst 12—13 Stunden nach der Einführung des Giftes bei Verdünnung 1:15 in fünfcentimeterdicker Schicht ganz schwacher Streifen im Roth.)

In dem tödtlich verlaufenden Versuch 6 (1,2 pro Kilo) war das Blut 5 Stunden nach der Einführung des Salzes dunkelbraunroth; bei 1:60 in eincentimeterdicker Schicht kaum merkbarer, in fünfcentimeterdicker Schicht dunkler breiter Streifen im Roth. Nach $6^1/_4$ Stunden schon bei 1 Centimeter deutlicher Streifen im Roth, Farbe chocoladenbraun; nach $6^1/_2$ Stunden bei 1 Centimeter dunkler Streifen im Roth, Oxyhämoglobinstreifen blasser, durch breiten Zwischenraum getrennt. Tod 20 Minuten später.

In Versuch 8 (intravenös) zeigte sich nach $2^1/_2$ Stunden bei 1:15 in fünfcentimeterdicker Schicht deutlicher Streifen im Roth, dagegen noch nicht in eincentimeterdicker Schicht. Nach 4 Stunden bei 1:30 in fünfcentimeterdicker Schicht schwacher Streifen, nach $5^1/_2$ Stunden ebenso. Starke Hämoglobinurie, Genesung.

In Versuch 9 (intravenös) trat nach 80 Minuten bei 1:30 in fünfcentimeterdicker Schicht schwache Trübung im Roth ein, nach 2 Stunden bei 1:60 in fünfcentimeterdicker Schicht kaum bemerkbarer, nach $3^1/_2$ Stunden bereits dunkler Streifen im Roth, bei 1:30 schwache Verdunkelung. Nach 4 Stunden bei 1:30 in eincentimeterdicker Schicht schwach sichtbarer, nach 5 Stunden bereits deutlicher Streifen im Roth, bei 1:60 in eincentimeterdicker Schicht kaum erkennbarer Streifen. Oxyhämoglobinstreifen sehr verblasst; in fünfcentimeterdicker Schicht dunkler Streifen im Roth. Blut chocoladenbraun. Tod höchstens 4 Stunden später.

In demselben Maasse, als die Menge des Methämoglobins zunimmt, nimmt das Oxyhämoglobin ab, so dass schliesslich in dem Stadium der dunkelbraunen (Sepia-) Farbe des Blutes die Oxyhämoglobinstreifen bei einer Verdünnung von 1:60 in eincentimeterdicker Schicht, in welcher dieselben normalerweise als dunkle breite, aber noch deutlich getrennte Bänder erscheinen, blass und durch einen breiten Zwischenraum getrennt sind, während der Methämoglobinstreifen im Roth dunkel, ungefähr von gleicher Intensität wie jener, hervortritt.

Digitized by Google

Ist die Veränderung bis zu diesem Grade vorgeschritten, so tritt nach meinen bisherigen Erfahrungen mit Sicherheit der Tod ein. Die dunkelchocoladenbraune, resp. sepiabraune Blutfarbe wird weder von Hunden, noch von Katzen, noch auch, soviel bekannt, vom Menschen überlebt.

Bei den Versuchsthieren macht sich in diesem Stadium die oben beschriebene dunkel-bläulichbraune Färbung der sichtbaren Schleimhäute, besonders der Zunge, die dunkelbraune, fast schwärzliche Farbe der oberflächlichen Venen bemerklich, wobei die Thiere sonst noch keine sehr bedrohlichen Erscheinungen zu zeigen brauchen (Versuch 5). Sie verrathen allerdings zunehmendes Unbehagen; der Tod erfolgt aber doch meist überraschend schnell.

Die Reaction des Blutes habe ich stets, sowohl in den intra vitam abgenommenen Proben, als an dem Leichenblute, selbst 24 Stunden und länger nach dem Tode, deutlich alkalisch gefunden. Doch vermag ich nicht anzugeben, ob etwa eine Verminderung der Alkalescenz stattgefunden hatte.

Der Untergang der rothen Blutkörperchen schliesst sich an die Umwandelung des Farbstoffs an. Derselbe erfolgt bei intensiver Giftwirkung durch einfache Lösung mit Bildung sogenannter „Schatten" (Ponfick), wie sie auch unter dem Einfluss anderer, Hämoglobinurie erzeugender Substanzen am häufigsten beobachtet werden. Man sieht in dem braun gefärbten Blute mehr und mehr äusserst zarte, farblose oder fast entfärbte, meist auch etwas verkleinerte Scheiben zwischen den erhaltenen Blutkörperchen auftreten, daneben alle Uebergänge zwischen besser gefärbten und verblassten Körperchen. Es ist daher schwer, den ersten Anfang der Veränderung genau festzustellen. Mit Sicherheit habe ich diese fortschreitende Lösung nur in dem Versuch 6 kurze Zeit vor dem Tode beobachtet; dagegen habe ich dieselbe in den beiden übrigen tödtlich verlaufenden Versuchen (5 und 9) nicht nachweisen können.

War die Intoxication nicht so intensiv, so erfolgte die Lösung der rothen Blutkörperchen allem Anschein nach allmählicher. Es fanden sich dann hauptsächlich farblose Ringe mit schärferer Grenzlinie; sie enthielten nicht selten kleine glänzende Körnchen, welche dann auch frei in der Flüssigkeit schwammen. Es sind dieselben Formen, welche wir besonders in älteren Extravasaten und Thromben finden, augenscheinlich auch dieselben, welche Riess in seinem Falle beim Menschen beobachtete. In den leichteren Fällen waren diese entfärbte Stromareste, denn als solche sind sie zweifellos aufzufassen, immerhin sehr spärlich und nicht immer leicht aufzufinden,

Digitized by Google

so im Versuch 4 13—14 Stunden nach der Einführung des Salzes. Zahlreicher waren dieselben im Versuch 1 am nächstfolgenden und am 3. Tage nach der Vergiftung, spärlich dagegen im Versuch 2.

Das Verhalten des Urins. Als nächste Folge der Einführung des chlorsauren Salzes macht sich in der Regel eine beträchtliche Vermehrung der Urinausscheidung bemerklich, auf welche bereits Lebedeff, v. Mering, Stokvis u. A. aufmerksam gemacht haben. Auch in meinen Versuchen liess sich dieselbe constatiren, am deutlichsten bei der intravenösen Injection der Salzlösung, bei welcher die rapide Steigerung der Harnausscheidung selbstverständlich durch die plötzliche Einführung einer grösseren Menge Flüssigkeit in das Blut mit bedingt war. Indess war auch hier die Menge des bald nach der Infusion ausgeschiedenen Urins beträchtlich grösser als die erstere. Demgemäss liess sich auch bei der Einführung des Salzes in Substanz in den Magen mit wenig fester Nahrung oder mit wenig Flüssigkeit meist eine starke Steigerung der Urinentleerung beobachten, wie aus der umstehenden Tabelle ersichtlich ist.

Am auffallendsten war die Vermehrung der Urinausscheidung im Versuch 2 (Hund von 8,6 Kilo), denn obwohl hier im Laufe des Tages nur 60—70 ccm Flüssigkeit eingeführt worden waren, betrug die Urinmenge an demselben Tage 540 ccm, am folgenden noch 130 (wovon ein Theil jedenfalls noch auf den vorhergehenden Abend zu rechnen war), um dann auf 25, 50, 75 zu sinken. Bei demselben Hunde betrug in dem vorhergehenden Versuche, wenige Tage zuvor, bei einer eingeführten Flüssigkeitsmenge von 345 ccm der entleerte Urin nur 400 ccm, am folgenden Tage 130.

Ich glaube als Ursache jener grossen Differenz zwischen eingeführter und ausgeschiedener Flüssigkeit die sehr hydrämische Beschaffenheit des Blutes des Versuchsthieres infolge der vor Kurzem überstandenen Intoxication ansehen zu dürfen. Durch denselben Umstand, die starke Verdünnung des Blutes und die sehr begünstigte Flüssigkeitsausscheidung dürfte gleichzeitig zu erklären sein, warum in diesem Falle trotz der erheblich grösseren und sogar in kleinere Zwischenräumen eingeführten Chloratmengen die Erscheinungen der acuten Intoxication, namentlich die Hämoglobinurie sehr viel geringfügiger waren, als in dem vorhergehenden Versuch an demselben Thiere. Auch in den meisten übrigen Versuchen war die Diurese unmittelbar nach der Aufnahme des Salzes erheblich gesteigert, um in der Regel schon am folgenden Tage unter die Norm, in Versuch

Digitized by Google

Tabelle über die Urinsecretion.

Nr. des Versuchs	Datum	Bezeichnung und Gewicht des Thieres	Chloratdosis in g	Eingeführte Flüssigkeit und Nahrung	Ausgeschiedene Urinmenge	Bemerkungen
1	17. Juni	Hund von 9,4 Kilo	17 in 3 Dosen	345 ccm Flüssigkeit	Vorher Urin. Im Laufe des Tages 400 ccm	
	18. "			Kein Wasser oder Futter	130 ccm	Hämoglobinhaltig
	19. "			Hat getrunken	170 "	Ebenso
	20. "			Ebenso	150 "	Urin noch bräunlich
2	23. "	Derselbe Hund	25 in 5 Dosen	Circa 70 ccm	540 "	
	24. "				130 "	
	25. "				25 "	Enthält braunen Farbstoff
	26. "				53 "	(Methämoglobin?) u. Gallenfarbstoff
	27. "				75 "	
	28. "				?	
3	14. Juli	Hund von 10 Kilo	8,1	70 ccm Flüssigkeit	Vorh. 400, nachh. 250 ccm	
	15. "			Kein Wasser, hat aber gefressen	Kein Urin	
	16. "				420 ccm	
4	19. "	Derselbe Hund	10,0	Kein Futter	Vorher 400 ccm	
	20. "			80 ccm Flüssigkeit. Abends circa 300 ccm	Im Laufe des Tages 320, später zusammen 200 ccm	Hämoglobinhaltig
	21. "				105 ccm	Etwas Blutfarbstoff
	22. "			Hat gefressen	500 "	
5	1. Juni	Hund von 18,5 Kilo	20,0 + 5 (?)	125 g Fleisch, etwas Wasser	Vorher 320 ccm, nachher in 6 Stunden 800 ccm	Tod nach 6 Stunden
6	6. Juli	Hund von 8,6 Kilo	10,3	110 g Fleisch	Vorher 130 ccm. Im Laufe des Tages 100 ccm	Tod nach 7 Stunden
7	23. "	Hündin von 4,5 Kilo	4,5	90 ccm Flüssigk. (intravenös)	175 ccm	Ohne Veränderung
	24. "				145 "	Ebenso
	25. "				145 "	Ebenso
8	28. "	Dieselbe Hündin	4,5	90 ccm Flüssigkeit (ebenso)	244 "	
	29. "				70 "	Hämoglobinhaltig
	30. "				140 "	
9	20. Octbr.	Dieselbe Hündin	4,5	90 ccm Flüssigkeit (ebenso)	193 "	Tod nach 9 Stunden

Digitized by Google

2 und 8 sehr beträchtlich zu sinken. Eine Ausnahme machte der Hund im Versuch 6, welcher trotz der eingeführten Fleischmenge von 110 g und 10,3 g Chlorat im Laufe der folgenden 7 Stunden nur 100 ccm Urin ausschied. Hier waren im Gegensatz zu Versuch 2 die Vergiftungserscheinungen sehr schwer, so dass der Tod noch im Stadium der Blutveränderung erfolgte. Die interessanten Bedingungen, unter welchen die Urinausscheidung in den drei Versuchen mit intravenöser Infusion stattfand, sind bereits oben im Zusammenhange besprochen worden. Zweifellos ergab sich daraus, dass die gesteigerte Diurese die Bedeutung einer Ausschwemmung des Chlorates aus dem Blute besass, ganz ähnlich wie nach Injection von Kochsalz oder von Harnstoff in das Blut. Die diuretische Wirkung der chlorsauren Salze scheint aber nicht stärker zu sein, als die des Chlornatriums.[1])

Als Zeichen der erfolgten Lösung der rothen Blutkörperchen tritt die Färbung des Urins durch Blutfarbstoff ein.

Der Beginn der Ausscheidung macht sich durch eine leicht bräunliche Färbung des vorher hellgelben Urins bemerklich, welche man kaum als durch Blutfarbstoff bedingt ansehen würde. Vielmehr erinnert dieselbe durch einen grünlichen Schimmer anfangs an Carbolurin. Es ist jedoch nach dem weiteren Verlauf nicht zu bezweifeln, dass diese Färbung bereits durch Methämoglobin bedingt ist, während Oxyhämoglobin in diesem Stadium mit Sicherheit auszuschliessen ist. Die Menge des Farbstoffs ist dabei noch so gering, dass Eiweiss in diesem bräunlichen Urin nicht deutlich nachweisbar ist. Spectroskopisch lässt sich in diesem Stadium noch keine deutliche Absorption, höchstens eine diffuse Verdunkelung erkennen.

Die Zeit des ersten Eintritts der dunkleren Färbung des Urins konnte ich in mehreren Versuchen feststellen. Dieselbe fand im Versuch 4 (1,0 pro Kilo innerlich) 10 Stunden nach der Aufnahme des Salzes statt, jedoch war erst nach 13 Stunden der Urin dunkel-braunroth.

In dem Versuch 6 (1,2 pro Kilo) war der nach 6 Stunden, kurz vor dem Tode entleerte Urin leicht bräunlich gefärbt; die Blutveränderung war 2 Stunden vorher constatirt. Ziemlich gleichzeitig mit der dunkleren Färbung des Urins wurden auch die ersten Zeichen einer Lösung der rothen Blutkörperchen mikroskopisch beobachtet.

Im Versuch 8 (1,0 pro Kilo intravenös), in welchem die Methämoglobinbildung im Blute nach 2 Stunden begann, wurde nach

1) Falck, Ein Beitrag zur Physiologie des Chlornatriums. Virchow's Archiv. 56. Bd. S. 315.

Digitized by Google

10 Stunden bereits sehr dunkel gefärbter Urin entleert, so dass der erste Anfang der Ausscheidung um 1—2 Stunden früher zu setzen ist.

Der Beginn der Methämoglobin- und Hämoglobinausscheidung hängt jedenfalls von der Grösse der Chloratdosis, wahrscheinlich auch von der Art der Einführung ab, jedenfalls erfolgt er aber erst erheblich später (im Versuch 8 6—8 Stunden) als der Eintritt der Methämoglobinbildung im Blute, ein weiterer Beweis, dass auch die Lösung der rothen Blutkörperchen erst viel später ihren Anfang nehmen kann als jene. In dem Versuch 5 war der nach 5 Stunden, kurz vor dem Tode entleerte Harn nur etwas dunkler bräunlichgelb als der erste, in Versuch 9 war auch der letzte 5—6 Stunden nach der Infusion, 3—4 Stunden nach dem Eintritt der spectroskopischen Veränderung des Blutes entleerte Urin noch gelb. In dem Versuch 1 war der Anfang der Hämoglobinurie nicht genau festzustellen, während im Versuch 2 eine leicht grünlichgraue Färbung des Urins bereits 1½ Stunden nach dem Eintritt der Blutveränderung bemerkt wurde.

Sehr bald nach Beginn der bräunlichen Färbung wird bei stärkerer Giftwirkung der Harn dunkler rothbraun, in dicken Schichten fast schwarzbraun, während sich gleichzeitig der bekannte, sehr massenhafte, anfangs mehr rothbraune, später mehr schwärzliche, schlammige Bodensatz bildet, welcher nicht selten die Entleerung erschwert. Dabei ist die Urinmenge sehr vermindert, die Reaction stark alkalisch. Schon während des Abkühlens scheiden sich Tripelphosphate aus.

Homogene gefärbte Cylinder habe ich nie gefunden, in den vorstehenden Versuchen auch keine cylindrischen Conglomerate, wie sie sonst nicht selten vorkommen, besonders in den späteren Stadien. Vielmehr bestand der ganze Bodensatz aus den bekannten glänzenden, körnigen oder tropfenähnlichen, oft mit einander zu verschiedenen Formen verschmolzenen Gebilden von grünlichbrauner Farbe und ziemlich starkem Glanz. Im Wasser sind dieselben ziemlich unlöslich, in Natronlauge unter Quellung löslich. Es würde zu weit führen, an dieser Stelle näher auf diese sogenannten Hämoglobintröpfchen einzugehen, um so mehr, als dieselben eine bei jeder Hämoglobinurie bekannte Erscheinung bilden. Es braucht kaum bemerkt zu werden, dass dieselben aus Hämoglobin als solchen nicht bestehen; ob aber die färbende Substanz Hämatin oder ein anderes Derivat des Blutfarbstoffs darstellt, vermag ich nicht anzugeben.

Der gelöste Farbstoff besteht in der Regel aus Methämoglobin und aus Oxyhämoglobin, so dass die Farbe der Lösung in dünnen

Digitized by Google

Schichten eine mehr rothbraune oder sogar gelbbraune ist. Dabei kann der Methämoglobinstreifen im Spectrum vermisst werden, während die Oxyhämoglobinstreifen deutlich hervortreten. In anderen Fällen kann der Streifen im Roth neben den letzteren sichtbar werden, oder er kann allein auftreten. Uebrigens ist bemerkenswerth, dass dieser Methämoglobinstreifen im Roth, welcher sonst in schwach sauren oder neutralen Lösungen beobachtet wird, in dem deutlich alkalisch reagirenden Harn auftritt. Die Streifen des alkalischen Methämoglobin[1]) habe ich nie im Urin gefunden.

Es geht aber aus den vorstehenden Versuchen mit Sicherheit hervor, dass das Oxyhämoglobin bereits in dem frisch entleerten Urin als solches vorhanden ist und nicht erst durch nachträgliche Umwandlung aus dem Methämoglobin entsteht, wie Hoppe-Seyler annahm, es müsste denn sein, dass diese Umwandlung bereits beim Passiren der Harnkanälchen erfolgte. Indess ist dies kaum anzunehmen, vielmehr ist sicher bereits im Serum neben Methämoglobin auch gelöstes Oxyhämoglobin vorhanden.

Schon nach ziemlich kurzer Zeit (20—24 Stunden) kann sich das spectroskopische Verhalten sehr beträchtlich ändern, indem der vorher, wenigstens in stärkerer Lösung deutlich sichtbare Methämoglobinstreifen verschwindet und auch die Oxyhämoglobinstreifen undeutlich werden. Die letzteren liessen sich zuweilen durch Schütteln mit Luft wieder schwach hervorrufen, wenn noch reducirtes Hämoglobin vorhanden war; indess können sie auch ganz fehlen. Im Versuch 4 liess sich durch das Verhalten des Urins gegen Schwefelammonium deutlich nachweisen, dass nach 24 Stunden der Farbstoff in Hämatin übergeführt war, da bei dieser Behandlung der dunkle Streifen des Hämochromogen hervortrat. Der Hämatinstreifen als solcher ist aber in der nicht reinen Lösung, besonders in dem alkalischen Urin nicht erkennbar, daher kann es sehr leicht der Fall sein, dass ein solcher Urin, selbst bei sehr intensiv dunkelbrauner Färbung, eine deutliche spectroskopische Absorption überhaupt vermissen lässt, was leicht zu Irrthümern Anlass geben kann. Ich erinnere mich, dass ich in früheren Jahren derartigen dunkelbraunen Harn zur Untersuchung erhielt, dessen Farbe ganz räthselhaft blieb, bis sich erst nachträglich herausstellte, dass es sich um Vergiftung durch chlorsaures Kali gehandelt hatte. Im dem Wilke'schen Falle[2]) beobachtete Harnack augenscheinlich ein ganz ähnliches Verhalten;

1) Virchow's Archiv. 77. Bd. Taf. XVI, Fig. 1, g.
2) Berl. klin. Wochenschr. 1885. Nr. 16.

Digitized by Google

trotz der sehr dunkeln Farbe wurde nur mit Mühe ein schwacher Streifen im Roth aufgefunden.

Die Dauer der Methämoglobin- und Hämoglobinausscheidung richtet sich ebenfalls nach der Schwere der Vergiftung, wofern das Leben erhalten bleibt. In der Regel ist die erstere innerhalb eines Tages beendet, doch schliesst sich daran meist noch ein kürzerer oder längerer Zeitraum, während dessen der Urin eine bräunliche Färbung besitzt, die ganz allmählich in die normale übergeht.

Selbstverständlich ist der sehr farbstoffreiche Urin auch stark eiweisshaltig und giebt beim Ansäuern und beim Erhitzen einen starken flockigen Niederschlag von brauner Farbe.

Ausser dem Blutfarbstoff kommen in dem Harn der Versuchsthiere noch andere Farbstoffe in Betracht, welche die Untersuchung erschweren können, erstens eigene Farbstoffe, deren Beschaffenheit mir nicht näher bekannt ist, zweitens, im weiteren Verlauf, Gallenfarbstoff. Besonders auffällig waren diese in dem spärlichen concentrirten Urin von Versuch 2, welcher beim Kochen mit Salzsäure oder bei Behandlung mit Salzsäure und etwas Chlorwasser im Reagensglas eine intensiv schwarze oder schwärzlich-grüne Farbe annahm und ein tiefschwarzes Sediment abschied. Dieses Verhalten war zum Theil durch einen sehr hohen Indicangehalt bedingt, welcher durch die Concentration des Urins stärker hervortrat, als es sonst wohl der Fall gewesen wäre. Von der Gegenwart von Urobilin, welches wohl in Frage kommen könnte, vermochte ich mich noch nicht zu überzeugen.

Die Nierenveränderung. Es lag nicht in meiner Absicht, in den vorstehenden Versuchen die schweren Formen der Hämoglobinnieren zu erhalten, da dieselben bereits in meiner früheren Arbeit und besonders ausführlich von Lebedeff, sowie auch von Anderen beschrieben worden sind. Ich bemerke dies ausdrücklich, damit nicht das Fehlen dieser Nierenbefunde gegen die Beweiskraft der Versuche etwa geltend gemacht werde. Um jene schweren Nierenveränderungen hervorzurufen, wählt man am zweckmässigsten nicht eine einmalige grosse Dosis, weil durch eine solche der Tod zu früh eintreten kann, sondern mehrmals wiederholte mittelgrosse Gaben in kurzen Zwischenräumen (etwa 0,8—1,0 g pro Kilo). In den tödtlich endenden Versuchen 2, 5, 6, 9 zeigten die Nieren entweder noch keine oder bereits abgelaufene Veränderungen. Auf die bereits abgelaufene Hämoglobinurie glaube ich wenigstens den in Versuch 2 gefundenen auffallenden Epithelzerfall und Kernschwund in einem grossen Theil der gewundenen Harnkanälchen zurückführen zu müssen,

Digitized by Google

welche ganz mit der starken Epithelbetheiligung bei der frischen Hämoglobinurie im Einklang steht. In dem nach Ablauf von 6 Stunden tödtlichen Versuch 5 ergab sich als sehr überraschender Befund das Vorkommen der oben näher beschriebenen Krystalle in den Kernen der gewundenen Harnkanälchen, gleichzeitig mit dem Austritt hyaliner Eiweissmassen aus den Zellen.[1])

Jene Krystalle dürfen keineswegs mit den bräunlichroth gefärbten, nicht selten krystallinischen Massen verwechselt werden, welche in allen Formen von Hämoglobinurie im Lumen der Harnkanälchen zusammen mit Tröpfchen und homogenen Cylindern, in welche sie unmittelbar übergehen können, gefunden werden. Da aber ein solches Vorkommen farbloser Krystalle, welche in ihrem ganzen Verhalten an farblose Blutkrystalle erinnerten, in den Kernen der Epithelzellen der Niere ebenso wie in anderen Organen, soviel ich weiss, ganz unbekannt ist, so glaubte ich anfangs, dieselben in diesem Falle auf die vorher stattgehabte Intoxication als Theilerscheinung der beginnenden Ausscheidung eines krystallisirbaren Blutbestandtheiles (Globulin?) auffassen zu dürfen, wobei allerdings das Vorkommen der Krystalle gerade in den Kernen eine sehr merkwürdige Sache sein würde. Bei früheren Untersuchungen von Hämoglobinnieren habe ich dieselbe nie wahrgenommen, indess konnte dies daran liegen, dass gerade das geeignete Stadium der Ausscheidung nicht vorlag. Sodann ist zu bemerken, dass die Krystalle an gehärteten Präparaten leicht übersehen werden können. Es gelang mir indess auch nicht, die Krystalle in den Nieren von Versuch 6 und 9, welche doch dem Stadium der Vergiftung nach ungefähr mit denen von Versuch 5 übereinstimmten, nachzuweisen. Hier fehlen aber auch die hyalinen Tröpfchen in dem Lumen der Kanälchen, so dass ein Unterschied in dem Grad der Nierenveränderung besteht. Jedenfalls können aber auf die bisher ganz isolirte Beobachtung der Krystalle noch keine weiteren Schlüsse begründet werden, und ich verschiebe daher eine genauere Beschreibung und Abbildung des an sich sehr eigenthümlichen Befundes auf eine spätere Gelegenheit. Ich will indess nicht unerwähnt lassen, dass Afanassiew in einem seiner Versuche mit Toluylendiamin das Vorkommen kleiner Bilirubinkrystalle in den Harnkanälchen erwähnt, welche „gewöhnlich von einem hellen Raum umgeben" waren.[2]) Afanassiew spricht sich nicht näher über die Natur des letzteren und

1) Vgl. Lebedeff, Virchow's Archiv. 91. Bd. — Auf die Angriffe, welche Forsbach in seiner Dissertation gegen die Darstellung Lebedeff's gerichtet hat, (Ueber Hämoglobinurie. Bonn 1883), indem er diese hyalinen, aus den Zellen hervortretenden Massen lediglich als Kunstproducte hinzustellen suchte, brauche ich wohl kaum einzugehen; wenn Forsbach durch Behandlung frischer Nierenepithelien mit destillirtem Wasser ähnliche Tröpfchen hervortreten sah, die er dann nachträglich durch Osmiumsäure fixiren konnte, so dürfte das wohl kaum etwas Neues sein und ganz etwas Anderes, als die sofortige Härtung kleiner Stücke der ganz frischen Niere mit diesen oder anderen Reagentien, welche die hyalinen Massen in ähnlicher Weise erkennen lassen.

2) Virchow's Archiv. 98. Bd. S. 489. Taf. XV, Fig. 10.

Digitized by Google

den Sitz der kleinen Krystalle aus, indess erinnert die Abbildung derselben, abgesehen von der gelben Farbe, zum Theil sehr an die von mir gefundenen.

Spuren einer Ausscheidung in den Kapseln der Glomeruli wurden nie gefunden, dagegen liess sich in allen Nieren, besonders von Versuch 5, 6, 9, häufig der von mir früher beschriebene gestrichelte Saum nachweisen, welcher keine eigentlich pathologische Bedeutung zu haben scheint und seitdem in ähnlicher Weise auch an anderen Drüsenepithelien nachgewiesen ist.[1])

Eine Milzschwellung erheblichen Grades war in keinem der tödtlich verlaufenen Versuche 5, 6, 9 vorhanden, und zwar augenscheinlich aus dem Grunde, weil der Tod zu kurze Zeit nach der Vergiftung eingetreten und ein Zerfall der rothen Blutkörperchen noch nicht, oder wenigstens nur in geringem Grade erfolgt war. Die Milz war stets derb, von sehr dunkler, fast schwarzbrauner Farbe. Trotz der noch fehlenden stärkeren Vergrösserung fanden sich indess in der Pulpa bereits zahlreiche in Lösung und Zerfall begriffene rothe Blutkörperchen vor.

Anders verhielt sich die Milz im Versuch 2; sie zeichnete sich hier trotz der erheblichen Blässe der übrigen Organe durch eine sehr dunkelbraune Farbe aus und liess mikroskopisch eine sehr reichliche Anhäufung von körnigem rothbraunem Pigment erkennen, welches grösstentheils an die Zellen der Pulpa gebunden war. Die Entstehung des Pigments ist in diesem Versuch jedenfalls zum grossen Theil auf die vorher überstandene Intoxication zurückzuführen, wenn auch der im Versuch 2 nachgewiesene Zerfall rother Blutkörperchen mit dazu beigetragen haben mag.

Als ein weiterer Folgezustand der Zerstörung der rothen Blutkörperchen kann sich Icterus entwickeln, eine Erscheinung, welche bekanntlich bei vielen anderen Processen ähnlicher Art, vermuthlich bei allen unter gewissen Umständen beobachtet werden kann. In den Versuchen am Hunde trat eine allgemeine ikterische Färbung der Conjunctiva und der inneren Organe nicht auf, wohl aber fand sich im Versuch 2 eine durch mehrere Tage zunehmende Ausscheidung von Gallenfarbstoff durch den Urin, und die Section ergab einen exquisiten Icterus der Leber. In einem zweiten Versuch wurde circa 34 Stunden nach der Intoxication, nach Ablauf der eigentlichen Methämoglobinausscheidung, ebenfalls Gallenfarbstoff im Urin nachge-

1) Virchow's Archiv. 91. Bd. S. 277. Taf. VI. Marchand, Tageblatt der Vers. d. Naturforscher in Strassburg. 1885. Tornier, Ueber Bürstenbesätze an Drüsenepithelien. Arch. f. mikrosk. Anatomie. 1886. XXVII. Bd. S. 181.

Digitized by Google

wiesen. (Wahrscheinlich fand sich derselbe auch im Versuch 1, doch war hier leider die Untersuchung auf Gallenfarbstoff unterlassen worden.) In dem Versuch 2 war die Entstehung des ungewöhnlich starken Lebericterus, ebenso wie die Pigmentirung der Milz, jedenfalls auf die Summirung der beiden aufeinanderfolgenden Intoxicationen zu beziehen, und es war hier besonders die reichliche Gallenfarbstoffbildung und Ausscheidung im Vergleich zu der in dem Versuch 2 sehr geringen Blutfarbstoffausscheidung bemerkenswerth, so dass es fast den Eindruck machte, als sei hier die Beseitigung des Blutfarbstoffs fast ausschliesslich durch Vermittelung der Leber geschehen. Ein ähnliches Verhalten wurde übrigens auch von Afanassiew bei der Vergiftung durch Toluylendiamin beobachtet, wenn dieselbe nicht intensiv genug war, um starke Hämoglobinurie zu erzeugen. Sehr charakteristisch war in diesem Falle neben der starken und sehr gleichmässigen Füllung der Gallencapillaren mit Gallenfarbstoff die Anhäufung von bräunlichen Pigmentmassen in den Blutcapillaren der Leber, welche dadurch an vielen Stellen ganz verstopft waren. Das mikroskopische Bild lässt kaum einen Zweifel darüber zu, dass die an diese Massen angrenzenden Leberzellen daraus unmittelbar das Material für die Gallenbereitung entnehmen.

Indess ist die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, dass die Bildung des Gallenfarbstoffs auch aus dem in Lösung begriffenen Hämoglobin oder Methämoglobin zu Stande kommt, wenn auch das letztere als solches nicht als ein nothwendiges Durchgangsstadium für die Gallenbildung aufzufassen ist.

Jedenfalls vermag ich den hier beobachteten Icterus der Leber, ohne allgemeinen Icterus und mit Gallenausscheidung durch den Urin, nur als einen hepatogenen, also als hämo-hepatogenen Icterus im Sinne von Afanassiew aufzufassen.

Die Bedeutung der Leber für die Bildung des Gallenfarbstoffs aus dem Farbstoff der zerstörten Blutkörperchen ist durch die wichtigen Untersuchungen von Naunyn und Minkowski[1]) ausser allen Zweifel gestellt. Diese Autoren haben auch durch Exstirpation der Milz in mehreren Fällen den Nachweis führen können, dass die Pigmentzellen der Lebercapillaren nicht aus der Milz stammen können, da sie sich nach der Wegnahme der Milz ebenso reichlich fanden als sonst.

Bei der Massenhaftigkeit des Pigments in der Milzpulpa, wie in meinem Versuch 2, liegt aber doch der Gedanke nahe, dass ein

1) Ueber den Icterus durch Polycholie und die Vorgänge in der Leber bei demselben. Dieses Archiv. XXI. Bd. S. 1.

Digitized by Google

Theil des in Umwandlung begriffenen Farbstoffs in irgend einer Form der Leber zugeführt und dort weiter verarbeitet wird.

Verhalten der Circulationsorgane. Die Einwirkung der chlorsauren Salze auf die Herzaction tritt am deutlichsten in den Versuchen mit intravenöser Injection des Salzes hervor (zum Theil aus dem Grunde, weil dieselbe hier von Anfang bis zu Ende des Versuchs genauer controlirt werden konnte). Unmittelbar nach der Infusion liess sich zunächst stets eine ziemlich erhebliche Abnahme der Pulsfrequenz beobachten, welche dann einer zunehmenden Beschleunigung Platz machte. Der Puls wird schliesslich fast doppelt so frequent als vorher (d. h. nach Beginn der Infusion), zugleich werden die Herzcontractionen schwächer und schliesslich aussetzend. Die Beschleunigung des Pulses fällt stets mit dem Beginn der dunkeln Blutfärbung zusammen. Das Thier verräth dabei sehr deutlich sein Unbehagen; der Hund, der bis dahin ruhig war, fängt an zu heulen und unruhig zu werden, wirft sich hin und her, während gleichzeitig Mattigkeit eintritt, welche schliesslich in den Tod übergehen kann.

In dem ohne Vergiftungserscheinungen abgelaufenen Versuch 7 betrug die Pulsfrequenz vor Beginn der Infusion 134, nachdem 30 ccm Flüssigkeit infundirt waren 100, nach 50 ccm 80, nach 80 ccm 72; sie stieg dann nach 1 Stunde 20 Minuten wieder auf 80, nach 2 Stunden auf 96—100.

In Versuch 8 war (bei demselben Thier) die Anfangsfrequenz 128; 20 Minuten nach Beendigung der Infusion betrug dieselbe 96 und 4 Stunden später, 2 Stunden nach dem Eintritt der spectroskopisch wahrnehmbaren Blutveränderung, bereits 150, später 175, 160, 164.

In dem tödtlich verlaufenden Versuch 9 sank die Frequenz von 120 kurz vor Beendigung der Infusion auf 90, bei Beendigung derselben auf 84. Nach 30 Minuten, als bereits eine etwas dunklere Blutfärbung bemerklich war, stieg der Puls auf 104—112 (zum Theil vielleicht durch Nebenumstände, bald darauf nur 90—100); 2 Stunden nach der Infusion, als das Blut bereits dunkelbraunroth war, betrug die Frequenz 120 (Puls ungleichmässig), $1\frac{1}{2}$ Stunden später 150, nach einer weiteren halben Stunde 168—170. (Kurze Zeit vor dem Tode, nachdem das Thier sich selbst überlassen einige Zeit lang gelegen hatte, sank der Puls auf 115, doch war diese Verminderung der fühlbaren Herzcontractionen wahrscheinlich nur durch öfteres Aussetzen bedingt.) Auch in den übrigen Versuchen war die schwere Blutveränderung stets von einer sehr erheblichen Zunahme der Pulsfrequenz (150—160) begleitet.

Der Tod erfolgt ziemlich plötzlich durch Herzstillstand. An der Leiche wird das Herz stets stark gefüllt gefunden; schon sehr kurze Zeit nach dem Tode finden keine Contractionen mehr statt, auch nicht bei directer Reizung.

Digitized by Google

Ob nun die ganz constante und auffällige Verlangsamung des Pulses nach der Infusion der Salzlösung als specifische Wirkung der chlorsauren Salze aufzufassen ist, kann ich nicht sicher entscheiden. Eine gewisse Verminderung der Frequenz wird indess auch nach der Einführung des Salzes in den Magen beobachtet.

Eine bemerkenswerthe Erscheinung, welche ausser in den drei erwähnten Versuchen auch im Versuch 4 beobachtet wurde, ist der Wechsel des Rhythmus des Pulses bei der In- und Exspiration. Auf einige beschleunigte Pulse während der Inspiration folgten mehrere langsame während der meist kurzen Exspiration und der mehr oder weniger langen Athempause. Dieses Verhältniss trat bereits zur Zeit der Verlangsamung der Herzaction bald nach der Infusion auf, hielt aber auch zuweilen noch im Stadium der Beschleunigung nach Eintritt der Blutveränderung an. Nicht selten wurde der Puls dann aussetzend.

Ueber das Verhalten des Blutdruckes kann ich keine Auskunft auf Grund directer Bestimmungen geben; indess kann man auch ohne solche aus dem ganzen Zustand der Thiere als sicher annehmen, dass der Druck sinkt, sobald die Methämoglobinbildung im Blute auftritt. Die ganz dunkelbraune Farbe des Blutes geht stets mit einer enormen Prostration einher; Beides geht so augenscheinlich Hand in Hand, dass man sich gar nicht dem Eindruck entziehen kann, dass lediglich die Veränderung des Blutfarbstoffs den tödtlichen Collaps bedingt.

Die Erscheinungen von Seiten der Respiration sind ebenfalls zum Theil von dem mangelhaften Gaswechsel des Blutes abhängig; indess erfolgt der Tod durchaus nicht unter dem Bilde der allmählichen Erstickung. In der Regel ist die Athmung auch bei einer bereits vorgeschrittenen Blutveränderung sehr langsam, die Inspiration anfangs tief, zuweilen ruckweise, die Exspiration kurz, später sind auch die Inspirationen meist ganz flach und oberflächlich, aber erst kurz vor dem Ende schnell.

Von Seiten des Nervensystems habe ich bei Hunden unter dem Einfluss des chlorsauren Natrons keine auffallenden Symptome beobachtet. Convulsionen, Starrheit der Extremitäten, welche Stokvis (wohl nur an Kaninchen) beobachtete, und welche auch in einigen Vergiftungsfällen beim Menschen angegeben werden, kamen nie vor. Auch das Sensorium war in den acut tödtlich verlaufenden Fällen bis kurz vor dem Tode anscheinend frei. Nur in dem Versuch 9 lag der Hund einige Zeit lang im Zustand tiefer Erschöpfung und anscheinend bewusstlos, bis der Tod eintrat.

Digitized by Google

Die Verdauungsorgane lassen bei Hunden nur ganz unbedeutende Symptome erkennen, welche zum Theil nicht einmal auf eine locale Einwirkung des Salzes zurückzuführen, sondern secundärer Natur sind. Dahin gehört namentlich das Erbrechen, welches wohl in den meisten schweren Vergiftungsfällen auftritt, aber nicht unmittelbar oder bald nach der Einführung des Salzes in den Magen, sondern erst mehrere Stunden später, nach dem Eintritt der Blutveränderung. In mehreren Fällen fehlte es ganz. Es ist wohl erklärlich, dass bei Einführung einer sehr reichlichen Menge des Salzes in den leeren Magen auch sofort Erbrechen erfolgen kann, indess gehört dies keineswegs zum gewöhnlichen Bilde der Vergiftung. Dem entsprechend war auch die Magenschleimhaut in allen Versuchen frei von allen Zeichen einer directen Einwirkung des Salzes, glatt, ohne Spuren einer oberflächlichen Aetzung und auch mikroskopisch ohne Veränderung. Die schmutzig röthlichgraue oder rauchgraue Färbung, welche die Magenschleimhaut bei ganz acuter Vergiftung zeigt, ist lediglich durch die Blutfarbe hervorzurufen und ist daher auch genau dieselbe bei intravenöser Infusion (Nr. 9).

Das einzige Symptom, welches man auf eine directe Einwirkung auf die Verdauungsorgane meiner Ansicht nach beziehen könnte, ist die Beschleunigung der Darmentleerung, welches besonders nach Einführung reichlicher Mengen von Salzlösung einzutreten scheint. Dabei kann man gurrende Geräusch- und fühlbare peristaltische Bewegungen zuweilen beobachten. Die Darmentleerungen waren auch bei der acuten Vergiftung meist unverändert oder etwas breiig.

Dass beim Menschen nach Aufnahme grosser Mengen chlorsauren Salzes, besonders in Substanz, heftige Verdauungsstörungen, Schmerzen, Erbrechen, Durchfall eintreten können, ist nicht überraschend.

B. Versuche an Katzen.

Versuch X. *1 g $NaClO_3$ pro Kilo auf einmal innerlich.*

2. August 1886. Kater von 2,2 Kilo, erhält Abends 7¼ Uhr, nachdem er am Vormittag reichlich Fleisch und Milch gefressen hatte, 2,2 g $NaClO_3$ in 50 ccm Milch, welche er ohne Zögern trank.

Am Morgen desselben Tages 115 ccm Harn von 1030 specifischem Gewicht. Abends 7 Uhr noch 30 ccm hellgelben Urins.

3. August Morgens. In der Schale 120 ccm Urin von schmutzigdunkelbrauner Farbe. Reaction alkalisch. Specifisches Gewicht 1030. Der Urin ist stark durch Koth verunreinigt, Beimischung von Blutfarbstoff daher nicht deutlich erkennbar. Das Thier ist ausserordentlich matt, lässt sich ohne Widerstand aus dem Käfig nehmen, während es am Tage

Digitized by Google

vorher noch sehr scheu und wild war, verliert sehr stark die Haare, was gestern nicht der Fall war.[1])

10 h. 30 m. Aus der Blase werden 12 ccm sehr dunkelbraunen, trüben, stark mit bräunlichen Flocken gemischten Urins ausgedrückt. Reaction alkalisch. Der Urin filtrirt sehr langsam; Filtrat in eincentimeterdicker Schicht fast undurchsichtig, dunkelbraun.

Spectroskopisch: Unverdünnt, in eincentimeterdicker Schicht dunkler Streifen im Roth, nach rechts davon Verdunkelung des Roth, im Uebrigen tiefe Absorption. Zu gleichen Theilen mit Wasser verdünnt ist der Urin in eincentimeterdicker Schicht rothbraun. Spectroskopisch: Deutlicher Streifen im Roth, das Grün des Spectrum diffus verdunkelt, besonders stark in der Gegend des Hämoglobinstreifens.

Schleimhäute blass, namentlich Lippen und Zahnfleisch; Zunge dunkler geröthet, besonders unten. Eine Blutprobe aus den Lippen ist auffallend dunkel-bräunlichroth, dünnflüssig.

Die mikroskopische Untersuchung der Blutprobe (sofort nach der Entnahme) ergiebt eine höchst auffallende Veränderung: Ein Theil der rothen Blutkörperchen nimmt alsbald Geldrollenanordnung an, dazwischen liegen ausserordentlich zahlreiche kleine Mikrocytenformen, etwa halb so gross als die normalen rothen Körperchen; die meisten sind gefärbt (ungefähr ebenso stark oder etwas stärker als letztere), kugelig, andere sind entfärbt, etwas zusammengefaltet, oder in ganz zarte blasse Ringe umgewandelt. Die Zahl der so veränderten Blutkörperchen beträgt ungefähr ein Drittel der Gesammtmenge. Die farblosen Blutkörperchen erscheinen etwas vermehrt, sie sind wohl erhalten und contractil.

12 h. 30 m. Blutprobe aus den Lippen ähnlich wie vorige. Vergebliche Versuche, Urin auszudrücken, wobei das Thier etwas Schmerz äussert; indess ist es kaum kräftig genug, sich zu wehren; bald darauf werden spontan einige Cubikcentimeter dunkelbraunen, mit braunen Flocken gemischten Urins entleert.

2 h. — m. Blutprobe vom Ohr, noch immer dunkel-braunroth, dünnflüssig; enthält sehr zahlreiche kleine, kugelige Körperchen, vielfach entfärbt. Eine kleine Menge Blut, stark mit Wasser verdünnt, lässt spectroskopisch keinen Streifen im Roth erkennen.

3 h. 45 m. Blutprobe vom Ohr, ähnlich wie die vorige. Die Menge der Mikrocyten und ganz entfärbten kleinen Körperchen ist so gross, dass dieselben vielfach zu dichten Haufen zusammengeballt sind, welche die Geldrollen dicht umgeben. Vielfach sind in der Flüssigkeit auch ganz kleine, glänzende, gelbliche Körnchen sichtbar, auch farblose Ringe mit solchen. Das Thier ist wieder lebhafter geworden und wehrt sich stärker als vorher, macht auch Fluchtversuche. Es wird aufgebunden, und aus der Art. femor. eine grössere Quantität Blut (etwa 60 ccm) entleert, welches dieselbe dunkel-braunrothe Farbe besitzt und sich auch beim Schlagen nicht deutlich aufhellt. Ein Theil des Blutes wird sofort

1) Auch die Hunde hatten diese Erscheinung gezeigt, doch war dieselbe weniger beachtet worden.

Digitized by Google

defibrinirt, ein kleiner Theil im (trockenen) Reagensglas aufbewahrt, wo es in sehr kurzer Zeit gerinnt. (Leider war es versäumt, diese Blutprobe sofort spectroskopisch zu untersuchen, da die Section des Thieres und die weitere Behandlung der Präparate die sehr kurz zugemessene Zeit in Anspruch nahmen.)

Die Section wurde unmittelbar nach dem Tode des Thieres, welcher durch Strangulation etwas beschleunigt wurde, vorgenommen; das rechte Atrium des Herzens zeigte noch einzelne Contractionen. Sämmtliche Organe waren sehr blass, die grösseren Venen enthielten jedoch noch ziemlich reichlich Blut. Die Milz mässig geschwollen, sehr derb und dunkelviolett, auf dem Durchschnitt dunkel-chocoladenbraun. Beide Nieren klein, blass, Oberfläche bräunlichgelb, die Rinde auf dem Durchschnitt ebenso, die Grenzschicht des Markes mehr röthlich, die Spitzen der Pyramiden blass, weisslich. Die Blase zusammengezogen, aber ziemlich prall; der Inhalt bläulich durchscheinend; sie enthält einige (5—6) Cubikcentimeter dunkelbraunen, trüben Urins mit braunen Flocken, welche sich zum Theil so fest zusammengeballt haben, dass sie die untere Hälfte der Blase wie einen Abguss ausfüllen, der sich in Form eines festen runden Stranges durch die ganze Harnröhre fortsetzt. Diese ganze Masse behält auch nach der Herausnahme vollständig ihre Form. Die Gesammtmenge der festen Niederschläge beträgt ungefähr den dritten Theil des ganzen Blaseninhaltes. Blasenschleimhaut mit kleinen punktförmigen Blutungen. Die Leber ziemlich intensiv bräunlichgelb, Läppchenzeichnung stellenweise noch deutlich, die Centren der Läppchen geröthet. Gallenblase sehr stark mit dunkelgrüner dickflüssiger Galle gefüllt.

Lungen blass-röthlich. Herz noch zum Theil gefüllt. Magen und Darm blass, der erstere ganz leer, seine Schleimhaut blass und glatt; Duodenalschleimhaut mit gallig gefärbtem Ueberzug, sonst durchaus ohne Veränderung.

Theile der Milz, der Nieren, des Magens, der Leber werden in verschiedene Conservirungflüssigkeiten gebracht.

Die weitere Untersuchung des Blutes und der Organe konnte erst am folgenden Tage (Mittags) vorgenommen werden.

Die defibrinirte Blutprobe hat sich (im Spitzglas) in zwei Schichten gesondert; die Blutkörperchenschicht ist von dunkelrother Farbe, darüber steht sehr reichliches dunkelbraunes, in dicker Schicht undurchsichtiges Serum; in eincentimeterdicker Schicht ist dasselbe noch ziemlich trübe rothbraun. Die geronnene Blutprobe hat ebenfalls reichliches Serum abgesetzt, welches in eincentimeterdicker Schicht trübe rothbraun, wenig durchscheinend ist.

Spectroskopische Untersuchung des Serum: In eincentimeterdicker Schicht ist das Spectrum bis auf Roth vollständig absorbirt; im Roth ein dunkler breiter Streifen (Methämoglobin). Zu gleichen Theilen mit Wasser verdünnt, lässt das Serum in derselben Schicht zwei dunkle Hämoglobinstreifen und einen deutlichen Streifen im Roth erkennen.

Die abgesetzten rothen Blutkörperchen, von welchen mit der Pipette vorsichtig eine Probe entnommen wurde, geben mit Wasser 1 : 15 eine

Digitized by Google

etwas trübe rothe Lösung, welche das Spectrum vollständig bis auf Roth absorbirt; darin keine Spur eines Streifens im Roth (bei 5 Centimeter Dicke ganz absorbirt).

Mikroskopische Untersuchung. Die gesenkten Blutkörperchen sind grösstentheils wohl erhalten, von normaler Grösse; dazwischen sehr zahlreiche kleine Formen, gefärbte Mikrocyten und farblose kleine Ringe.

Das Serum enthält neben spärlichen, wohl erhaltenen rothen Körperchen zahlreiche kleine Formen und besonders ganz entfärbte Ringe, ausserdem kleine farblose und gefärbte Körnchen und farblose Blutkörperchen.

Die Reaction des Blutserums ist schwach alkalisch. Dasselbe lässt noch Spuren eines Chloratgehaltes erkennen (schwach bläuliche Färbung mit Jodkalistärke nach dem Erwärmen mit HCl; die bläuliche Farbe tritt erst nach einiger Zeit, nach vollständigem Erkalten auf).

Die Untersuchung des Urins vom 4. August Mittags ergiebt dasselbe Resultat wie gestern. Die Probe Nr. 2 zeigt noch heute, zu gleichen Theilen mit Aq. verdünnt, einen schwachen Streifen im Roth, keine erkennbaren Hämoglobinstreifen (auch nicht nach dem Schütteln mit Luft).

Beim Kochen, nach vorsichtigem Ansäuern, starke Fällung; bei Zusatz von starker Essigsäure sofort starke flockige Trübung, welche im Ueberschuss der Säure sich wieder löst (harnsaure Salze).

Der aus der Blase entnommene letzte Urin lässt noch sehr deutlich Chlorat erkennen. (Mit HCl und Jodkalistärke dunkelblaue Färbung.)

Von der mikroskopischen Untersuchung der frischen Organe ist besonders hervorzuheben das Verhalten der Milz, deren Pulpa ganz vollgestopft mit Blutkörperchen in allen Stadien zwischen normal geformten und unregelmässig gestalteten, stark verkleinerten und vollständig entfärbten Hüllen erscheint. Sehr zahlreiche Pulpazellen enthalten dieselben kleinen Körperchen in grosser Menge, wodurch sie sehr vergrössert sind. Die Färbung derselben ist blass bräunlich; nirgends findet sich wirkliches Pigment; indess ist die Grösse der eingeschlossenen Mikrocyten im Ganzen etwas geringer als die der freiliegenden, ihre Färbung etwas dunkler.

Das Knochenmark des Femur ist von graurother Farbe, sehr reich an Markzellen, unter denen ebenfalls eine Anzahl sehr grosser, mit äusserst zahlreichen Mikrocyten vollgestopfter Zellen vorkommen, welche zum Theil die der Milz an Grösse weit übertreffen. Indess sind diese blutkörperchenhaltigen Zellen sehr viel weniger zahlreich als dort. Daneben finden sich viele Markzellen mit kleinen Fetttröpfchen.

Die Leberzellen sind reichlich fetthaltig, zwischen denselben liegen ebenfalls Haufen von Mikrocyten in Zellen eingeschlossen, offenbar in den Capillaren; ähnliche Zellen finden sich auch in dem Blutgerinnsel in einem grösseren Pfortaderast.

Die Epithelzellen der Niere enthalten ebenfalls sehr viel Fett (bekanntlich eine normale Erscheinung bei Katzen). Die Glomeruli sind sehr wenig gefüllt. In der Marksubstanz keine Veränderung.

Die Untersuchung der gehärteten Organe (Magen, Leber und Niere) ergab wenig Charakteristisches. Namentlich war es auffallend,

Digitized by Google

dass in der Niere keine deutlichen Veränderungen gefunden werden konnten, welche auf die augenscheinlich noch im Gange befindliche Hämoglobinausscheidung hindeuteten. Die Lebercapillaren waren an vielen Stellen mit Blutkörperchen, besonders den kleinen Mikrocyten vollgestopft; die Schleimhaut des Magens war durchaus ohne Veränderung.

Der Versuch hatte somit folgendes Ergebniss:

Die einmalige Gabe von 1 g $NaClO_3$ pro Kilo hatte einen schweren Krankheitszustand zur Folge, welcher durch äusserste Mattigkeit, höchst intensive Alteration des Blutes und schwere Hämoglobinurie (Methämoglobinurie) ausgezeichnet war. Vielleicht wäre die Intoxication überstanden worden, wenn das Thier nicht absichtlich getödtet worden wäre, indess war zur Zeit der Tödtung die Blutalteration noch nicht abgeschlossen und der Ausgang daher noch nicht vorauszusagen.

Zur Zeit der ersten Blutuntersuchung, circa 15 Stunden nach der Einführung des Salzes, war das Stadium der „primären Blutveränderung" bereits vorüber; die Erscheinungen des Zerfalles der rothen Körperchen waren bereits in voller Blüthe und weit mehr in die Augen fallend, als beim Hunde unter gleichen Verhältnissen. Indess war die Blutfarbe auch jetzt noch, bis zum Tode (nach 21 Stunden), sehr auffallend dunkelroth, mit einem deutlichen Stich ins Braune.

Das Methämoglobin, welches diese braunrothe Färbung des Blutes bedingte, haftete zu dieser Zeit nicht mehr an den noch erhaltenen rothen Blutkörperchen, sondern war zum grössten Theil im Serum gelöst, wie aus der dunkel-röthlichbraunen Farbe desselben, sowohl des defibrinirten als des nicht defibrinirten Blutes, sicher hervorging. Uebereinstimmend damit ergab die spectroskopische Untersuchung der gesenkten rothen Blutkörperchen selbst in sehr concentrirter Lösung keinen erkennbaren Gehalt an Methämoglobin, während das röthlichbraune Serum dasselbe sehr reichlich enthielt. Wollte man die Richtigkeit dieser Annahme bezweifeln, so würde die Absonderung eines sehr reichlich methämoglobinhaltigen Urins jeden Zweifel beseitigen müssen.

Es ist wohl möglich, dass der Methämoglobingehalt des Serums sich nach dem Tode noch um ein Geringes vermehrt hatte, da das Blut auch am folgenden Tage noch Spuren von Chlorat enthielt, indess kann diese nachträgliche Zunahme, wie aus dem Vergleich mit früher Beobachtetem hervorgeht, geradezu nur minimal gewesen sein. Dass das Blutserum neben dem reichlichen Methämoglobin auch gelöstes Oxyhämoglobin enthielt, ist nicht auffällig. Der grösste

Digitized by Google

Theil der rothen Blutkörperchen war zur Zeit des Todes sowohl histologisch, als chemisch unverändert; ein grosser Theil zeigte jedoch die Erscheinungen der Degeneration, des Zerfalles und der Lösung. Die Färbung der zahllosen kleinen Mikrocyten deutete darauf hin, dass der Farbstoff derselben bereits ganz oder theilweise in Methämoglobin umgewandelt war, und dass eben die fortschreitende Lösung dieser Körperchen den Methämoglobingehalt des Serums bedingte. Dieses Verhalten ist deswegen von Wichtigkeit, weil es mit Rücksicht auf die grosse Zahl unveränderter rother Körperchen darauf hinzudeuten scheint, dass die Giftwirkung, die Methämoglobinbildung, in der That nur einen Theil der Körperchen betroffen und den übrigen Theil verschont hatte. Die Beseitigung des gelösten Blutfarbstoffes durch die Nieren war zur Zeit der Tödtung des Thieres noch im Gange; dieselbe hatte während der Nacht begonnen. Der am folgenden Morgen, 15 Stunden nach der Aufnahme des Giftes entleerte Urin liess trotz seiner tief dunkelbraunen Farbe Oxyhämoglobin nicht mit Sicherheit erkennen, dagegen sehr reichlich Methämoglobin. Die körnigen Niederschläge, welche sich in grosser Menge im Urin fanden und sogar eine vollständige Verstopfung der Harnblase und Harnröhre bedingten, waren sehr viel feiner, als bei Hunden und Menschen, und bilden nicht die eigenthümlichen tropfigen Conglomerate wie dort. Damit dürfte auch das abweichende Verhalten der Nieren zusammenhängen; es scheint, dass die Massen des gelösten Farbstoffes diese sehr viel leichter passiren, als beim Hunde.

In sehr deutlicher Weise war die Anhäufung der in Zerfall begriffenen rothen Blutkörperchen und Mikrocyten in der Milz, dem Knochenmark und, wie es scheint, auch in der Leber zu beobachten. Die colossale Anhäufung der methämoglobinhaltigen Mikrocyten bedingte eine dunkel-chocoladenbraune Färbung der ersteren, welche sehr von der Blässe der übrigen Organe abstach.

Versuch XI. *1,24 g $NaClO_3$ pro Kilo auf einmal innerlich.*

Schwarzer Kater von 2650 g, erhält am 2. October 1886 Morgens 7 Uhr 3,3 g $NaClO_3$ [1]) in 70 ccm Milch. Nachdem der grösste Theil des Salzes in 50 ccm Milch genommen war, entleerte das Thier 30 ccm gelben Urins. Reaction schwach sauer.

1) Ich hatte beabsichtigt, dem Thiere nur 1,1 g pro Kilo, also ein wenig mehr, als in dem vorigen Versuche, zu geben, um keine zu heftige Wirkung zu erzielen. Die Dosis von 3,3 g war infolge einer unrichtigen Gewichtsangabe gewählt; eine nochmalige Wägung unmittelbar nach dem Tode bei fast ganz leerem Verdauungskanal ergab das obige Gewicht.

Digitized by Google

9 h. 15 m. 26 ccm klaren hellgelben Urins. Reaction schwach alkalisch.

10 h. — m. Etwas dünnbreiiger, graubrauner Koth und stark verunreinigter Urin. (Bisher hatte das Thier nur festen Koth gehabt.)

10 h. 30 m. 20 ccm klaren hellgelben Urins. Reaction neutral. — Als ich um diese Zeit das Thier sah, erschien dasselbe noch vollkommen gesund, indess war die Färbung der Lippenschleimhaut etwas dunkelroth und die untere Fläche der Zunge hatte eine deutlich bläuliche Färbung. Conjunctivalgefässe sehr dunkelroth.

11 h. 15 m. 1. Blutprobe aus dem Ohr, von dunkel-braunrother Farbe.

Spectroskopisch: Einige Tropfen, mit circa 3 ccm Wasser verdünnt, lassen in einem Reagensglas von 1 cm Durchmesser zwei dunkle Streifen im Grün noch deutlich getrennt und einen deutlichen Streifen im Roth erkennen.

Mikroskopisch: Rothe Blutkörperchen ohne deutliche Veränderung, die Mehrzahl ist geldrollenartig und zu unregelmässigen Haufen zusammengeballt, welche eine deutlich dunklere Färbung zeigen, als im normalen Blut. Zwischen den grösseren Haufen liegen vereinzelte, etwas unregelmässig gestaltete Körperchen.

Die farblosen Blutkörperchen zeigen sehr lebhafte Formenveränderungen.

12 h. 15 m. 2. Blutprobe aus dem Ohr, dunkler braunroth, ebenso wie die vorige an der Luft nicht heller werdend.

Spectroskopisch ungefähr ebenso wie vorige, doch ist der Streifen im Roth etwas stärker hervortretend. (Ein genauer Vergleich war wegen der zu geringen Blutmenge, welche eine regelmässige Abmessung nicht gestattete, nicht gut möglich.)

Mikroskopisch: Noch keine deutliche Veränderung, doch erscheinen einzelne Blutkörperchen etwas kleiner als der Durchschnitt, auch finden sich viele unregelmässig gestaltete Körperchen, aber keine Zerfallsformen oder farblose Ringe.

Das Thier wurde jetzt aufgebunden, um eine grössere Blutprobe aus der Schenkelarterie zu entnehmen. Bereits während des Aufbindens erschien dasselbe bedeutend matter als vorher, indess sträubte es sich noch lebhaft und war anfangs ziemlich unruhig.

Während der Operation schimmert das Blut durch die Gefässe fast schwarz hindurch. Puls 150, regelmässig.

1 h. — m. 3. Blutprobe aus der Arterie, sehr dunkel-rothbraun, fast chocoladenbraun hervorströmend. Das Blut wird durch Schlagen defibrinirt.

Spectroskopisch: Bei einer Verdünnung von 1 : 30 in eincentimeterdicker Schicht zwei dunkle, deutlich getrennte Oxyhämoglobinstreifen, der nach Blau gelegene etwas verwaschen, ein dunkler Streifen im Roth.

Mikroskopisch: Farbe der Blutkörperchen in dicker Schicht auffallend dunkel. Die meisten Blutkörperchen haben etwas verzogene eckige Gestalten, besonders nachdem durch leichte Bewegung des Deckglases die grösseren Klumpen zertheilt waren. Einzelne

Digitized by Google

Körperchen sind klein und sehr blass, aber nicht vollständig entfärbt; stellenweise liegen diese in Gruppen zusammen.

1 h. 30 m. Das Thier liegt ruhig, athmet aber sehr frequent und oberflächlich 54 mal in der Minute. Puls 150, schwach (am Herzen). Entleerung von etwas dünnbreiigem gelblichem Koth.

Unmittelbar nachdem die Athmung und der Puls gezählt worden waren, traten einige kurze tiefere Inspirationen ein; der Herzstoss war plötzlich nicht mehr zu fühlen; das Thier war todt. Aus der Arterie wurde durch die letzten schwachen Pulsationen noch eine geringe Menge dunkel-chocoladenbraunen Blutes entleert. Das Blut (Nr. 4) gerann fast unmittelbar darauf. Das Serum, welches sich nach einer halben Stunde in geringer Menge abgeschieden hatte, zeigte eine hell-bräunlichrothe Färbung. — Mikroskopisch zeigte das Blut ziemlich dieselbe Beschaffenheit wie vorher, indess waren die ganz blassen, stark verkleinerten Körperchen reichlicher vorhanden.

Section etwa 1/4 Stunde nach dem Tode. Sämmtliche Organe zeigen die bekannte intensiv braune Färbung.

Das Herz stark gefüllt, macht auch bei mechanischer Reizung keine Contractionen. Das Blut in den Ventrikeln ist bereits zur Hälfte zu schwarzen Cruormassen geronnen.

Lungen graubraun, durchweg lufthaltig, an den Rändern stellenweise leicht emphysematös; in den Bronchien keine Schleimanhäufung; ihre Schleimhaut blass. Dagegen ist die Schleimhaut der ganzen Nasenhöhle blutreich, von graubrauner Farbe und mit reichlichem Schleim bedeckt. (Das Thier hatte vor dem Versuch bereits starken Ausfluss aus der Nase gehabt.)

Die Milz erscheint etwas geschwollen (Länge 10 cm, Breite vorn 3,5, hinten 1,5, Gewicht 10 g). Kapsel glatt, gespannt, Consistenz ziemlich derb. Das Organ hat äusserlich eine fast vollkommen schwarze Farbe, auf dem Durchschnitt mehr dunkelbraun.

Die Leber dunkel-chocoladenbraun, sehr blutreich, mit ziemlich deutlicher Läppchenzeichnung. Gallenblase stark mit dunkel-grünlicher schleimiger Galle gefüllt.

Nieren mit stark gefüllten Gefässen, dunkelbraun, auf dem Durchschnitt ist die Grenzschicht besonders dunkel, die Rinde mehr graubraun. In der Blase hellgelber Urin (20 ccm; Reaction alkalisch).

Magen und Darm, abgesehen von der dunkeln Färbung der Gefässe und der dadurch bedingten schmutzig-grauen Färbung der Schleimhaut des Magens, durchaus ohne Veränderung. Im Magen einige kleine, feste, käsige Klumpen und Haare; Schleimhaut im oberen Theil des Dünndarms mit reichlicher Galle bedeckt; im Dickdarm etwas breiiger Koth.

Das Blut aus dem Herzen und den grossen Gefässen wurde möglichst rein aufgefangen und geschlagen.

Mikroskopische Untersuchung des Leichenblutes ergab denselben Befund wie oben.

Der frisch abgestrichene Saft der Milzpulpa, mit Kochsalzlösung verdünnt, liess ganz ausserordentlich zahlreiche farblose Reste rother Blutkörperchen in Form sogenannter „Schatten" erkennen; zwischen diesen fanden sich sehr zahlreiche glänzende, schwach gefärbte Partikel, theils

Digitized by Google

rundliche Körnchen, theils kleine vielgestaltige, eckige, sternförmige, fädige Gebilde, welche den Eindruck von Zerfallsproducten rother Blutkörperchen machten. Blutkörperchenhaltige Zellen wurden nicht gesehen.

Spectroskopisch liess das während des Todes entnommene Blut bei Verdünnung von 1:30 einen dunkeln Streifen im Roth und weniger intensiven Hämoglobinstreifen erkennen als vorher.

Ergebniss. 1,24 g pro Kilo chlorsaures Natron, in Milch gelöst in den Magen gebracht, hatten eine Blutveränderung zur Folge, welche sich nach Verlauf von 3½ Stunden bereits durch die dunkle Färbung der Mund- und Zungenschleimhaut, sowie der Conjunctivalgefässe verrieth, und nach 4 Stunden spectroskopisch bereits sehr deutlich nachweisbar war. Die Veränderung muss demnach bereits erheblich früher begonnen haben. Nach 5 Stunden war die Blutfarbe noch dunkler, die spectroskopische Veränderung intensiver. Nachdem die Blutfarbe nach Verlauf von 6 Stunden fast chocoladenbraun geworden und zugleich Puls- und Respirationsfrequenz sehr gesteigert war, erfolgte nach 6½ Stunden der Tod ziemlich plötzlich bei dunkelbrauner Farbe des Blutes.

Während die Farbenveränderung des Blutes allmählich ihren Höhepunkt erreichte, wurde bereits der Beginn der Auflösung der rothen Blutkörperchen mikroskopisch festgestellt. Undeutliche Anfänge der Veränderung liessen sich schon 5 Stunden nach der Einführung des Salzes wahrnehmen, zweifellos wurde dieselbe erst nach 6 Stunden. Dementsprechend zeigte das Serum des Leichenblutes unmittelbar nach dem Tode eine deutliche bräunlichrothe Färbung durch gelöstes Methämoglobin und Oxyhämoglobin. Dennoch zeigte der Urin um diese Zeit noch keine Spur einer Ausscheidung von Blutfarbstoff, während in der Pulpa der etwas geschwollenen Milz sehr zahlreiche entfärbte rothe Blutkörperchen und Zerfallsproducte von solchen vorhanden waren.

Aus diesen Versuchen folgt, dass Katzen sich unter der Einwirkung der chlorsauren Salze wesentlich ebenso verhalten wie Hunde, ihre Empfindlichkeit gegen dieselben scheint indess etwas grösser zu sein; namentlich sind die Erscheinungen des Zerfalles der rothen Blutkörperchen sehr viel intensiver.

C. Versuche an Meerschweinchen, Kaninchen.

a) Meerschweinchen.

I. Reihe (12 - 14).

Die drei Meerschweinchen, welche zu diesen Versuchen dienten, erhielten eine abgewogene Menge $NaClO_3$ mit gehackten Rüben vorgesetzt

Digitized by Google

(16. October 1886 Mittags), sie frassen jedoch erst während der darauffolgenden Nacht einen Theil. Am 17. October Morgens 10 Uhr schienen die Thiere noch vollständig gesund zu sein. In dem Käfig fand sich fester Koth und etwas durch Koth verunreinigter Urin.

Versuch XII.

Weisses Meerschwein (mit rothen Augen) von 0,586 Kilo, hat im Ganzen 1,5 g $NaClO_3$ erhalten, wovon jedoch ein ziemlich beträchtlicher Rest zurückgeblieben war.

17. October Vormittags 11¼ Uhr fand ich das Thier mit ausgestreckten Beinen im Kasten; es war ziemlich steif und kühl, versuchte, auf den Tisch gesetzt, sich fortzubewegen, konnte sich aber nur mit Mühe auf dem Bauche fortschieben und blieb sehr bald mit ausgespreizten Beinen und zurückgeworfenem Hinterkopf opisthotonisch liegen. Augen geöffnet, Pupillen hellroth. Ohrgefässe wenig gefüllt, hellröthlich, beim Anstechen wenig rothes Blut entleerend. Krampfhafte Kaubewegungen.

1 h. — m. Das Thier liegt fast todt im Kasten und macht nur schwache zuckende Bewegungen. Aus Hautschnitten entleert sich wenig hellrothes Blut, wobei das Thier fast unempfindlich zu sein scheint.

Der Thorax wird eröffnet, wobei das Herz noch schlagend gefunden wird. Gefässe des Abdomen, besonders des Darmes, stark mit hellrothem Blut gefüllt; ebenso gefärbtes Blut entleert sich aus dem eröffneten Herzen, allmählich die Farbe des Erstickungsblutes annehmend. Lunge lufthaltig, die Leber blutreich, braunroth; Gallenblase stark mit heller Galle gefüllt, Nieren ohne erkennbare Veränderung.

Der Magen mässig mit gelbbraunen dünnbreiigen Massen gefüllt, nach deren Abspülung an der grossen Curvatur einige dunkelbräunliche Blutflecke zum Vorschein kommen; dieselben können zum Theil durch Abwischen entfernt werden, doch finden sich darunter in der Nähe des Fundus einige kleine, ungefähr stecknadelkopfgrosse hämorrhagische Erosionen. Einige Futterreste haften fester an der Oberfläche. Der Magen contrahirt sich stark nach dem Aufschneiden und faltet sich. Die Schleimhaut ist blassröthlich, zeigt aber bei genauer Besichtigung ziemlich verbreitete, eigenthümlich matte, blassgraue Stellen, welche den Eindruck einer ganz oberflächlichen Aetzung machen. Der ganze Dünndarm sehr leer; der Dickdarm mit sehr reichlichem dünnbreiigem Koth, der Mastdarm mit festem Koth gefüllt. Die Darmschleimhaut ohne erkennbare Veränderung.

In der Blase gelbbräunlicher Urin (zum Theil vorher ausgedrückt) mit reichlichem gelblichem Sediment, welches sich in der Wärme grösstentheils löst. Reaction neutral. Mit schwacher Essigsäure angesäuert giebt der Urin beim Kochen eine leichte Trübung, die auch mit Salpetersäure nicht schwindet. Der Urin enthielt reichlich Chlorat.

Das Gehirn ziemlich blutreich, Substanz fest, ohne erkennbare Veränderung.

Das aus dem noch schlagenden Herzen aufgefangene Blut wurde in zwei Reagensgläsern aufgefangen, die eine Probe (a) defibrinirt, die zweite (b) gerann sich selbst überlassen sehr bald. Probe a wurde beim Schlagen heller. Mikroskopisch: Blutkörperchen durchaus ohne Veränderung.

Digitized by Google

18. October Mittags. Probe a hat ziemlich reichlich blassröthliches, klares Serum abgesetzt; das Blut selbst ist dunkelroth, die Oberfläche heller, keine Spur von brauner Färbung. Probe b hat ebenfalls etwas Serum von rein gelblicher Farbe abgeschieden; Farbe des Blutkuchens roth.

VERSUCH XIII.

Schwarzes Meerschwein von 0,555 Kilo, erhielt 1,0 g $NaClO_3$. Hat am 17. October Morgens den grössten Theil des Gemisches gefressen, erscheint vollkommen munter, frass jedoch im Laufe des Tages nichts mehr, auch am 18. October, als ihm gewöhnliches Rübenfutter gegeben wurde, nur wenig.

21. October. Das Thier ist über Nacht gestorben, nachdem es am vorhergehenden Abend gegen 10 Uhr noch gefressen hatte. Section Vormittags 10½ Uhr. Blut dunkelroth. Lungen ziemlich blutreich, etwas schaumig. Der Magen fast leer, enthält nur dünne schmutzige Flüssigkeit; Schleimhaut ohne erkennbare Veränderung. Im Dünndarm dünnflüssiger Inhalt. Nieren ohne Veränderung.

VERSUCH XIV.

Gelbes Meerschwein von 0,537 Kilo, hat 0,5 g $NaClO_3$ erhalten, aber am 17. October Morgens nur einen Theil gefressen; sitzt etwas ruhig, scheint aber gesund. Um 1 Uhr wurde bei ihm ein ausgetragenes Neugeborenes gefunden. Das Thier verhielt sich in den nächsten Tagen ohne auffallende Symptome, frass jedoch nicht viel.

Tod am 21. October Morgens 9 Uhr. Section eine halbe Stunde später: Unterhautgewebe an Bauch und Oberschenkeln stark ödematös; das Blut in den Gefässen hellroth, dünnflüssig, ebenso im Herzen. Lungen blassroth, etwas ödematös. In der Bauchhöhle etwas dünne farblose Flüssigkeit. Milz klein, blass. Leber ebenfalls blass. Der Magen leer, an der Schleimhaut haften einige gelbliche Inhaltsreste; die Schleimhaut ist blass, ödematös gequollen. In der Nähe des Pylorus ein kleines, ziemlich blasses, aber noch etwas hämorrhagisch aussehendes Fleckchen; auf der Höhe der Falten weissliche Trübungen. Im ganzen Dünndarm bis zum Dickdarm reichlicher wässriger Inhalt; Schleimhaut überall sehr blass. Dickdarm wenig gefüllt. Nieren blass, ohne besondere Veränderung; in der Blase trüber, blass-gelblicher Urin. Im linken Horn des Uterus ein Rest einer Placentarstelle.

II. Reihe (15—17).

Drei Meerschweinchen erhalten am 19. October 1886 Nachmittags 1½ Uhr je 1,0 g $NaClO_3$ gepulvert mit gehackten Rüben gemischt (im Ganzen nicht mehr als ein Esslöffel voll), frassen jedoch nur etwa die Hälfte davon.

VERSUCH XV.

Schwarzes Meerschwein von 0,45 Kilo, während der Nacht vom 19. zum 20. gestorben, nachdem es den Abend vorher noch keine deutlichen Krankheitserscheinungen gezeigt hatte.

Digitized by Google

Section 20. October Vormittags 10½ Uhr. Blut überall dunkelroth, weich geronnen; rechtes Herz stark gefüllt, linker Ventrikel contrahirt. Lungen blassroth, lufthaltig, schaumig. Milz klein, blass.

Der Magen schlaff, mit wenig bräunlichem, mit wässriger Flüssigkeit gemischtem Inhalt. Schleimhaut meist blassgrau, auf der Höhe der Falten, besonders in der Nähe der grossen Curvatur, mehr weisslich, matt; daselbst befinden sich einige, etwa 6—8 hämorrhagische Erosionen (am Fundus). Einige Erosionen sind stecknadelkopfgross, zwei oder drei grösser, streifenförmig. Schleimhaut überall weich, leicht abstreifbar, besonders an den weisslichen Stellen (cadaveröse Erweichung).

Im Dünndarm etwas hellgelblicher, dünnflüssiger Inhalt; der Dickdarm stark gefüllt. Die Gefässe des Darmes roth.

Nieren und Leber ohne erkennbare Veränderung. Gallenblase stark gefüllt.

Versuch XVI.

Gelbes Meerschweinchen, 0,35 Kilo, hat nur etwa die Hälfte des vorgesetzten Gemisches gefressen, war am 20. October Morgens anscheinend gesund, seit 9 Uhr Morgens auffallend matt, 10½ Uhr Vormittags ganz kraftlos, fühlt sich kühl an, bleibt mit ausgestreckten Beinen auf dem Tisch liegen und macht nur einige unsichere, zuckende Bewegungen. 160 Pulse am Herzen deutlich fühlbar. Athmung sehr oberflächlich, circa 36. — Tod um 12 Uhr Mittags.

Section 1 h. 40 m. Blut noch zum grössten Theil flüssig, sehr dunkelroth. Magen stark gefüllt mit ziemlich festen grünlichen Massen; Schleimhaut blass, ohne deutliche Trübung. In der Nähe der grossen Curvatur mehrere hämorrhagische Erosionen (6—8). Im Dünndarm dünnflüssiger Inhalt. Die übrigen Organe ohne Veränderung.

Versuch XVII.

Weisses Meerschwein von 0,33 Kilo. Am 20. October Vormittags ist das vorgesetzte Futter noch zum grössten Theil vorhanden. Das Thier hält sich noch gut aufrecht und sucht zu entfliehen. Tod in der Nacht vom 20. zum 21.

Section 21. October Vormittags 10 Uhr. Blutfarbe dunkelroth (venös). Der Magen stark mit festem Inhalt gefüllt. Die Schleimhaut gleichmässig röthlich gefärbt. An der Oberfläche haftet an vielen Stellen eine etwas trübe, weissliche Masse, welche sich leicht mit dem Messer abstreichen lässt und an einigen Stellen die ganze Dicke der Schleimhaut einnimmt (cadaverös erweicht). Hämorrhagien nicht vorhanden.

Diese 6 Versuche haben im Ganzen so übereinstimmende Resultate ergeben, dass eine Vermehrung derselben kaum erforderlich erschien. Eine genaue Berechnung der tödtlichen Dosis konnte nicht in meiner Absicht liegen, um so weniger, als sich sofort ergab, dass das chlorsaure Natron wenigstens in der hier gewählten festen Form (wobei natürlich ein grosser Theil sich in dem Rübensaft löste) auf die Magenschleimhaut des Meerschweinchens als ätzende Substanz

Digitized by Google

wirkt. Dass die Empfindlichkeit der Meerschweinchen gegen diese Art der Application eine sehr grosse ist, geht aus der geringen Menge des wirklich aufgenommenen Salzes in den meisten Versuchen hervor. Der Tod erfolgte in allen Fällen, und zwar augenscheinlich infolge der Vergiftung, entweder im Laufe der nächsten Nacht oder des nächsten Tages, oder erst am 3., 4. oder 5. Tage.

In den 3 Versuchen, in welchen der Tod bereits im Laufe der ersten 24 Stunden erfolgte (12, 15, 16), wurden stets hämorrhagische Erosionen, besonders an der grossen Curvatur gefunden, ausserdem am deutlichsten in dem ganz frisch untersuchten Magen von Versuch 12 eine oberflächliche weissliche Trübung der Schleimhaut, welche in Versuch 15 bereits durch cadaveröse Erweichung verdeckt und in Versuch 16 überhaupt nicht deutlich war. In dem ersten dieser Versuche war die Menge des Salzes am grössten gewesen, auch waren die Krankheitssymptome am heftigsten. In Versuch 17 (Tod im Laufe des 2. Tages) war die Schleimhaut bei der Untersuchung cadaverös erweicht, doch wahrscheinlich auch hier angeätzt gewesen. Ohne erkennbare Veränderung war der Magen in Versuch 13 (Tod am Ende des 3. Tages) und im Zustande der ödematösen Quellung, welche aller Wahrscheinlichkeit nach auf entzündlichen Veränderungen beruhte, in Versuch 14 (Tod am Morgen des des 5. Tages).

Es kann kaum einem Zweifel unterliegen, dass der Tod in allen diesen Fällen infolge der Gastritis eingetreten war. Irgend welche Organveränderungen anderer Art fanden sich nicht, oder wenn sie vorhanden waren (z. B. Spuren von ödematöser Beschaffenheit der Lungen), so waren sie jedenfalls secundärer Natur. Das Blut keines dieser Thiere zeigte weder im Leben, noch nach dem Tode Andeutungen der Methämoglobinbildung, ja ich habe auch an den Leichen der Thiere, welche mehrere Tage aufbewahrt wurden, keine Spur der charakteristischen Braunfärbung des Blutes beobachtet. Bei der bekannten Empfindlichkeit der Meerschweinchen gegen sehr geringfügige Reizungen der Verdauungsorgane muss die nachweisbare Affection der Magenschleimhaut als vollkommen ausreichende Erklärung des Todes angesehen werden. Dabei möchte ich nicht unterlassen, darauf hinzuweisen, dass der Befund an der Magenschleimhaut schon wenige Stunden nach dem Tode keinen grossen Werth mehr hat, da die Selbstverdauung ausserordentlich schnell eintritt. An der Dünndarmschleimhaut konnte ich keine Veränderung wahrnehmen, auch möchte ich mich nicht anheischig machen, über feinere Veränderungen an diesen äusserst zarten Membranen ein sicheres Urtheil abzugeben.

Digitized by Google

Pozzan hat ebenfalls zwei Versuche an Meerschweinchen mit Kaliumchlorat gemacht; in dem ersten wurden 3,2 g in Lösung in den Magen injicirt; nach einer Minute trat starker Collaps ein, einige oberflächliche Respirationen, 20 Pulse; Tod nach 3 Minuten. Nach 2 Stunden war der ganze Körper schmutzig erdfarbig, besonders am Rücken und Bauch, das Blut chocoladenbraun. Bei der Section wurde die Schleimhaut des Magens und Darms sehr weich und zerreisslich gefunden; die Nierenrinde chocoladenfarbig, überall mit kleinen „hämorrhagischen Infarcten" u. s. w. Dass diese und andere Befunde absolut keinen Werth haben, geht schon daraus hervor, dass die Section 36 Stunden (!) nach dem Tode gemacht wurde. Die einzige Veränderung von einigem Interesse ist die dunkelbraune Farbe des Blutes bald nach dem Tode. In dem zweiten Versuch wurden einem Meerschweinchen von 0,6 Kilo 1,8 g injicirt; nach vorübergehenden Zuckungen erholte sich das Thier bald, starb aber nach 15 Stunden. Sectionsbefund fehlt.

b) Kaninchen.

VERSUCH XVIII.

Kräftiges weisses Kaninchen von 1352 g.

16. Juni 1 h. 30 m. 50 ccm einer 5 proc. Lösung von Natr. chlor. Kein Futter.

6 h. — m. Kaninchen scheint unverändert.

17. Juni. Seit gestern Mittag sehr wenig Urin, durch Koth verunreinigt. Augenfärbung durchaus unverändert.

10 h. Vormittags. Blutprobe aus dem Ohr, ohne Veränderung.

10 h. 30 m. 5 g Natr. chlor. in 75 Aq. per Schlundsonde eingeführt. Ruhiges Verhalten.

12 h. 30 m. Etwas gelber Urin; Thier sitzt ruhig, ist matt.

1 h. 30 m. Conjunctivalgefässe sehr blass; Blutprobe aus dem Ohr ausserordentlich blass, hellroth, mikroskopisch ohne Veränderung.

3 h. — m. 5 g Natr. chlor. in 50 g Aq. per Schlundsonde eingeführt.

4 h. — m. Kaninchen sehr schwach, hält sich schwer auf den Füssen, schwankt etwas, unmittelbar darauf einige krampfhafte Bewegungen, wobei das Thier auf die Seite fällt; dieselben wiederholen sich noch einmal, worauf das Thier stirbt. Blut unmittelbar vor dem Tode entnommen, unverändert; grosse Blässe.

Section. Blut dunkelroth, ohne Spur von brauner Färbung, röthet sich an der Luft, mikroskopisch ohne Veränderung.

Das Herz pulsirt noch schwach. In den Lungen, auch in der Trachea feinblasiger Schaum, aber keine grössere Menge Flüssigkeit. Der Magen stark ausgedehnt, zum Theil durch Luft, enthält noch einige weiche, breiige Futtermassen. Magenschleimhaut röthlich, ohne Veränderung, glatt; auf derselben einige locker anhaftende, schwarzbraune Blutstreifen, jedoch keine Spur von Erosionen. Der ganze Darmkanal sehr reichlich mit wässrigen Inhaltsmassen gefüllt, welche im Dickdarm mit Koth gemischt sind. Darmwand ohne Veränderung, sehr blass, auch das Blut in den Mesenterialgefässen sehr dünnflüssig, hellroth; Blutkörperchen ohne besondere Veränderung, höchstens etwas mehr zackig.

Digitized by Google

Leber dunkelroth, Galle grün. Die Nieren feucht und blass; anscheinend ohne Veränderung; in der Blase heller, gelblicher, klarer Urin.

Auch nach längerem Liegen nahm das Blut nicht die dunkelbraune Farbe an.

Ergebniss. 2,5 g $NaClO_3$ in 50 ccm Wasser in den Magen injicirt brachten keine auffallende Veränderung hervor. 5 g in 75 Aq. am folgenden Tage injicirt brachten im Laufe von 4½ Stunden keine deutlichen Vergiftungserscheinungen hervor; fast unmittelbar nach nochmaliger Application derselben Menge $NaClO_3$ in 50 g Aq. trat der Tod unter Collaps, Krämpfen und Lungenödem ein. Charakteristische Erscheinungen einer Gastritis fanden sich nicht, nur eine sehr geringfügige kleine Blutung, welche vielleicht von der Schlundsonde herrührte. Methämoglobinbildung wurde weder am lebenden Thier, noch an der Leiche beobachtet. Das Blut war sehr wässrig und es schien überhaupt die grosse Menge der in den Verdauungskanal eingeführten wässrigen Flüssigkeit den Tod an Lungenödem hauptsächlich herbeigeführt zu haben.

Ich habe vorläufig darauf verzichtet, weitere Versuche an Kaninchen anzustellen, um so mehr, als Stokvis dieselben in so grosser Zahl und mit ziemlich übereinstimmendem Ergebniss gemacht hat.

Den Versuchen, welche Pozzan an Kaninchen mit chlorsaurem Kali angestellt hat, kann bezüglich der Feststellung der Todesursache leider keine besondere Bedeutung beigemessen werden, da die Sectionen erst 22, 24 Stunden, selbst 2 Tage nach dem Tode gemacht wurden. Es scheint Pozzan besonders darauf angekommen zu sein, wie sich die Fäulnissvorgänge nach der Vergiftung durch chlorsaures Kali gestalten.

Die angewandte Dosis, welche in Lösung in den Magen injicirt wurde, betrug 2mal 2,5 g (resp. 2,75), 2mal 5,0 g bei Thieren von 0,5—0,9 Kilo; der Tod erfolgte in den letzten beiden Versuchen nach 3, resp. 7 Minuten nach einigen Zuckungen. In einem Falle wurde ein Herabgehen der Pulsfrequenz von 160 auf 72, dann auf 44 constatirt. In einem der beiden ersten Versuche erfolgte der Tod ebenfalls schon nach 8 Minuten, nach starken Convulsionen und Collaps, in dem anderen erholte sich das Thier wieder und starb in der Nacht darauf. In den Sectionsbefunden wird besonders Erweichung der Gehirnsubstanz mit starker Blutfülle an der Basis und häufigen kleinen Hämorrhagien hervorgehoben, ferner Erweichung der Lungen, der Magenschleimhaut, in einem Falle auch zahlreiche hämorrhagische Punkte in den Nieren, nebst theilweiser Zerstörung der Kanälchen, die in eine körnige trübe Masse umgewandelt waren (mikroskopischer Befund bei einer Section 22 Stunden nach dem Tode, welcher 7 Minuten nach der Vergiftung erfolgt war!). Die erwähnten Befunde machen sämmtlich durchaus den Eindruck von cadaverösen Veränderungen. In einem Falle wird fuliginöse Beschaffenheit des Blutes der Jugularis erwähnt. Die Todtenstarre trat stets sehr bald nach dem Tode ein.

Digitized by Google

Trotz der Rapidität der Giftwirkung nimmt Pozzan an, dass dasjenige Gewebe, welches in erster Linie von derselben betroffen wird, das Blut sei, und zwar sollen die rothen Blutkörperchen zuerst in ihrer Substanz dunkler (graugelblich) und zugleich etwas kleiner werden, sodann zackig und nicht selten 8-förmig, dreieckig oder sternförmig. Die weiteren Folgerungen, welche Pozzan an seine Versuche anknüpft, kann ich füglich übergehen und erwähne nur noch, dass er die Ursache des Todes bei der acuten Vergiftung auf die von ihm angegebene Blutveränderung und Herzparalyse zurückführt, und dass die corrosive Wirkung des Chlorats im Vergleich dazu ohne Bedeutung sei.

Schlussbetrachtung.

Wenn auch die bisherigen Versuchsergebnisse noch nicht hinreichen, um eine allseitig befriedigende Theorie der Wirkung der chlorsauren Salze aufzustellen, so glaube ich doch, dass es nicht ganz ohne Werth ist, die Bedingungen, unter welchen die Einwirkung derselben auf das Blut zu Stande kommt, und ihre Folgen für den Organismus etwas genauer festgestellt zu haben.

Ein wichtiges Resultat hat die Untersuchung des Urins in Versuch 7 und 8 ergeben, denn dieselbe lehrte, dass sowohl in dem ersten, ohne Vergiftungserscheinungen verlaufenen Versuch, als auch in dem zweiten, in welchem eine erhebliche Blutveränderung stattfand, die Menge des im Urin wiedergefundenen Chlorates fast genau der des eingeführten Salzes entsprach. Da die angewandte Methode nach vielfachen Versuchen des Herrn Collegen Schmidt sicher genug ist, um beliebige, dem Urin zugesetzte Chloratmengen bis auf sehr geringe Bruchtheile wiederzufinden, so habe ich keine Ursache, an der Genauigkeit des mitgetheilten Resultates zu zweifeln, und muss demnach annehmen, dass eine Zersetzung des Chlorates im Körper, selbst in dem Falle der eingetretenen Blutveränderung, auf Grund der Bestimmung der durch den Harn ausgeschiedenen Chloratmenge nicht nachzuweisen ist, dass also namentlich für die Annahme einer irgendwie erheblichen Reduction des Salzes im Blute kein Anhaltspunkt vorliegt.

Inzwischen hat auch Gähtgens seine frühere Angabe über diesen Punkt auf Grund erneuter Versuche wesentlich modificirt. Gähtgens war, wie aus seiner neuen Mittheilung[1]) hervorgeht, zu der Annahme einer Reduction des chlorsauren Kali durch die

1) Berliner klinische Wochenschrift. Nr. 51. 1886. S. 891. Sitzung der med. Gesellsch. zu Giessen vom 22. Juni 1886.

Digitized by Google

nach Einführung desselben stattfindende Zunahme der Chloride im Harn veranlasst worden, eine Zunahme, welche sich indess auf andere Weise erklärt. Er verwandte daher zu seinen späteren Versuchen, „um die chlorentziehende Wirkung der Kaliumsalze von vornherein auszuschliessen, das Natriumsalz und bestimmte im Harn der Versuchsthiere neben den Chloriden auch die Menge des in unveränderter Form ausgeschiedenen Chlorates. Als Resultat ergab sich, dass die Vermehrung der Chloride zum grösseren Theil nicht aus der Reduction des chlorsauren Salzes im Organismus hergeleitet werden kann, eine solche Reduction sogar überhaupt zweifelhaft ist".

Dass damit nicht jede Wechselwirkung zwischen chlorsauren Salzen und rothen Blutkörperchen ausgeschlossen ist, wie Stokvis annahm, geht aus den Versuchen mit Sicherheit hervor.

Es handelt sich dabei erstens um einen so zu sagen physikalischen Vorgang, bezüglich dessen sich die chlorsauren Salze qualitativ kaum anders verhalten als andere, z. B. Chlornatrium, und zwar beruht dieser auf der wasserentziehenden Eigenschaft der Salze. Dass auch das Chlornatrium durch diese letztere unter Umständen, besonders wenn es in concentrirter Form in die Blutbahn, oder in sehr reichlicher Menge in die Verdauungsorgane eingeführt wird, als ein heftiges Gift wirkt, ist ja eine bekannte Thatsache, welche noch neuerdings durch die Versuche von Mayer[1]) bestätigt worden ist.

Dass aber durch diese einfache Salzwirkung die toxische Eigenschaft der chlorsauren Salze nicht erschöpft wird, geht schon daraus hervor, dass dieselben für Menschen, Hunde und Katzen schon in relativ viel geringer Menge giftig sind, und zwar, wie wir gesehen haben, durch eine specifische Wirkung auf die rothen Blutkörperchen. Die Versuche lehren aber auch, dass diese letztere in einer gewissen Abhängigkeit von der ersteren steht.

Die Bestimmung des Chloratgehaltes des Urins ergab, abgesehen von dem Nachweis der Ausscheidung der ganzen eingeführten Chloratmenge in unzersetztem Zustande durch den Urin, noch ein zweites, nicht minder wichtiges Resultat, dass nämlich die Methämoglobinbildung im Blute erst eintritt, nachdem bereits ein grosser Theil des Salzes ausgeschieden worden ist.

Wenn man die Art der Harnausscheidung nach der intravenösen Infusion berücksichtigt, so zeigt sich, dass dabei zwei Vorgänge concurriren, welche sich in ihrer Wirkung gegenseitig aufzuheben ge-

1) Dieses Archiv. XXI. Bd. S. 120.

Digitized by Google

eignet sind. Einerseits wird durch die gesteigerte Harnausscheidung auch ein grosser Theil des Salzes eliminirt und das Blut davon befreit; andererseits wird dadurch das Blut seines Wassers beraubt und die Concentration des zurückbleibenden Salzes im Serum erhöht. Da nun, wie wir gesehen haben, eine plötzlich sehr gesteigerte Harnausscheidung nicht im Stande ist, das Salz in hinreichender Menge aus dem Blute zu entfernen, wohl aber dem Blut einen grossen Theil seines Wassers entzieht und dadurch die weitere Ausscheidung unmöglich macht, so bleibt ein wasserarmes, aber relativ salzreiches Serum zurück (Versuch 9). Erfolgt die Harnausscheidung weniger rapid, aber gleichmässiger, so wird zwar ebenfalls eine gewisse Concentration des Serums eintreten, aber der grösste Theil des Salzes ist dann bereits entfernt. Dazu kommt, dass, je langsamer die Wasserausscheidung stattfindet, das Blut desto mehr Zeit hat, Wasser aus den Geweben aufzunehmen.

Es würde demnach weniger ein schnell vorübergehender hoher Procentgehalt des Gesammtblutes an sich sein, welcher die Gefahr bedingt, sondern eine gewisse anhaltende, wenn auch geringere Menge des Salzes in einem wasserarmen Serum. Damit würde im Einklang stehen, dass besonders intensiv schon eine mässige Dose Chlorat einwirkt, wenn dieselbe einige Zeit nach der Einführung einer an sich noch ertragbaren Menge des Salzes einverleibt wird. In ähnlicher Weise müsste eine anderweitig vorausgegangene Wasserentziehung, z. B. durch Infusion starker Kochsalzlösung, die Intensität der Chloratwirkung steigern, während andererseits hydrämische Beschaffenheit des Blutes dieselbe vermindern müsste. Unser Versuch 2 scheint in der That zu Gunsten dieser Ansicht zu sprechen (das Serum war wasserreich und nahm sogar trotz sehr erheblicher Ausscheidung während des Versuchs noch an Wasser zu, was sich allein durch eine abnorm reichliche Zufuhr von Seiten der Gewebe erklären lässt).

Jenes Verhalten liefert einen vielleicht nicht unwichtigen Fingerzeig für die Prophylaxe und Therapie der Intoxication durch chlorsaure Salze. Jedenfalls lässt sich annehmen, dass durch reichliche Zufuhr von Wasser die sinkende Ausscheidung des Salzes bis zu einem gewissen Grade gefördert werden könnte, so dass die schädlichen Wirkungen desselben vermieden werden, während andererseits durch künstliche oder durch krankhafte Behinderung der Ausscheidung, wie z. B. im fieberhaften Zustande, noch mehr bei Nierenleiden, schon eine weit geringere Menge des Salzes genügen muss, um den schädlichen Effect hervorzubringen. Ich habe einen derartigen Versuch nicht angestellt, indess ergiebt sich dies bereits aus einer Be-

Digitized by Google

obachtung von v. Mering[1]), welcher durch Infusion von 5,0 Chlorat bei einem Hunde von 10 Kilo in Zeit von 20 Minuten, nach Unterbindung der Ureteren, nach Verlauf von 5 Stunden eine dunkelbraune Farbe des Blutes und spectroskopisch einen deutlichen Streifen im Roth fand. Die Chloratmenge betrug also gerade die Hälfte (pro Kilo) als die in meinen Versuchen 7—9 angewandte, und dennoch trat eine sehr schwere Blutveränderung ein, welche nach meinem Dafürhalten bald den Tod des Thieres zur Folge gehabt haben würde.

Wenn nun auch die obige Darstellung für den Verlauf des Processes im Grossen und Ganzen zutrifft, so ergiebt sich doch bei genauerer Betrachtung, dass derselbe in seinen einzelnen Phasen sich sehr viel complicirter gestaltet.

Die deletäre Wirkung des Salzes auf die rothen Blutkörperchen tritt, wie wir sahen, erst unter dem Einfluss, oder während des Verlaufes der wasserentziehenden Function desselben ein. Es ist aber nicht leicht zu entscheiden, in welcher Weise diese Einwirkung, die sich durch die Methämoglobinbildung äussert, zu Stande kommt.

Die Annahme, dass die rothen Blutkörperchen unter dem Einfluss einer acuten Wasserentziehung einfach absterben und dass dann die Umwandlung des Farbstoffs sofort eintritt, ist nicht haltbar, denn die letztere erfolgt sehr viel schneller und bei einer viel geringeren Concentration des Salzes, als im todten Blute (s. oben). Auch liegt für eine Tödtung der rothen Blutkörperchen durch die wasserentziehende Wirkung allein, bei den geringen Dosen des Salzes, kein Grund vor. Man könnte annehmen, dass das Stroma der (in ihrer Lebensthätigkeit in gewisser Weise geschädigten) rothen Blutkörperchen allmählich dem Eindringen des Salzes keinen Widerstand leistet; endlich wäre die Möglichkeit zu erwägen, dass schon unter dem Einfluss des veränderten Salz- und Wassergehaltes des Plasma ein veränderter Austausch der Salze der rothen Blutkörperchen, resp. ein Eindringen des Chlorates in dieselben auf dem Wege eines Diffusionsprocesses stattfinde, und dass dann jene Umwandlung des Farbstoffs durch eine anderweitige Bindung des Sauerstoffs zu Stande käme.[2])

Die letztere Hypothese hat sehr viel an Wahrscheinlichkeit gewonnen durch die wichtigen und in hohem Grade interessanten Unter-

1) l. c. S. 125, Versuch 108.

2) Dass es sich bei der Umwandlung des Farbstoffs nicht um einen Oxydationsvorgang handelt, sondern dass dieselbe auch unter dem Einfluss anderer, selbst reducirender Mittel zu Stande kommt, ist bereits früher hervorgehoben; in Bezug auf letztere vergl. Kowalewsky, Ueber Bildung von Methämoglobin im Blute unter Einwirkung von Alloxantin. Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1887. 1. 2.

Digitized by Google

suchungen, welche Klikowicz in dem Laboratorium von C. Ludwig über die Regelung der Salzmengen des Blutes angestellt hat.[1]) Leider erhielt ich von dieser Arbeit, welche auch in anderer Beziehung für unseren Gegenstand von Bedeutung ist, erst Kenntniss, nachdem die vorliegende Arbeit im Wesentlichen abgeschlossen war. Aus jenen Untersuchungen geht in erster Linie hervor, dass schon in überraschend kurzer Zeit (2 Minuten) nach Einführung des Salzes (Na_2SO_4), und bevor die Urinsecretion erheblich in Gang gekommen ist, ein sehr beträchtlicher Austausch von Wasser und Salz zwischen dem Blute und den die Gefässe umgebenden Geweben zu Stande kommt, so dass ein grosser Theil des Salzes, bevor es durch den Urin ausgeschieden wird, das Blut zum grossen Theil auf anderem Wege verlassen hat und wieder dahin zurückgekehrt ist. Wenn nun auch das, was Ludwig und Klikowicz für schwefelsaures Natron (in ähnlicher Weise für Chlornatrium und phosphorsaures Natron) festgestellt haben, nicht in ganz gleichem Grade für die chlorsauren Salze zu gelten braucht, so ist doch mit Sicherheit anzunehmen, dass, ebenso wie Wasser in erheblicher Menge dem Blut zugeführt, auch dagegen Salz an die Gewebsflüssigkeit abgegeben wird. Die oben für den muthmaasslichen Salzgehalt des Blutes angegebenen Werthe können daher nur die Bedeutung von Maximalwerthen für den Procentgehalt des Blutes haben, wie auch oben angenommen wurde. Absolute Werthe lassen sich nur durch directe Blutuntersuchungen erhalten. Ferner geht aber aus der erwähnten Arbeit hervor, wie sehr auch die rothen Blutkörperchen an dem Wasser- und Salzaustausch mit betheiligt sind, doch waren diese Verhältnisse noch nicht endgültig zu entscheiden. „Wasser geht alsbald zum kleinen Theil in die Körperchen (nach Steigerung des Wasser- und Salzgehaltes des Blutes) über, zum grössten Theil bleibt es in dem Plasma. Wahrscheinlich geben die Körperchen zur Zeit, in welcher das Blut noch sehr salzreich ist, Wasser an das Plasma ab, statt es aufzunehmen. Der geschilderte Vorgang trägt unverkennbar das Gepräge eines endosmotischen, dessen Verlauf dadurch geregelt wird, dass in ihm eine allmählich fortschreitende Entfernung eines der Bestandtheile eingreift, Stärke und Richtung des Diffusionsstromes ändernd“ (S. 533). Ferner heisst es S. 530: Die Zusammensetzung der Körperchen ändert sich mit der des Plasma; sie können Wasser aufnehmen und abgeben. „Wir wissen jetzt, dass auch die lebendigen Blutkörperchen an der Eigenschaft der todten, in verdünnten Lösungen zu schwellen, Antheil

1) Archiv f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abth. Heft 5/6. S. 518.

Digitized by Google

nehmen, ob es infolge einer Quellung oder einer lebendigen Aufsaugung geschieht, mag dahin gestellt bleiben." Die Körperchen nehmen aber auch Salz auf; im 1. Versuch hatten dieselben Wasser an das Plasma abgegeben und Salz aufgenommen, im 2. Versuch war Wasser ausgetreten, ohne dass Salz eingetreten war, in den beiden letzten Versuchen war mit dem Wasser auch Salz zu den Körperchen gelangt, und zwar so viel, dass die Lösungsdichtigkeit desselben in ihnen höher, als im Serum stieg. „Grössere Abweichungen des Verhaltens, als sie hier vorliegen, sind nicht zu denken" (S. 531).

Daraus ergeben sich also für das Blut zwei ganz entgegengesetzte Möglichkeiten, entweder: vermehrter Uebertritt von Wasser aus den Geweben in das Plasma, Quellung der rothen Blutkörperchen, Aufnahme von Chlorat in dieselben, oder: gesteigerte Ausscheidung von Wasser aus dem Blut ohne hinreichenden Ersatz aus den Geweben, Abgabe von Wasser aus den rothen Körperchen bei gleichzeitiger Aufnahme von Chlorat in dieselben. Beides kann innerhalb eines und desselben Versuchs eintreten.

Die histologische Untersuchung der Blutkörperchen beim Hunde ergiebt nun nicht hinreichende Merkmale, welche als Ausdruck einer acuten Wasserabgabe aus den rothen Blutkörperchen aufzufassen wären. Eigentliche Zackenformen, wie man dieselben sonst unter ähnlichen Bedingungen, so auch bei Einwirkung starker Lösungen von chlorsauren Salzen beobachtet, kommen nicht in besonders charakteristischer Weise vor. Leichter dürften in diesem Sinne die exquisiten kugeligen Mikrocytenformen zu verwerthen sein, welche sich in grosser Zahl im Blute der Katze fanden. Die Blutkörperchen jeder Thierart haben zweifellos ihre Eigenthümlichkeiten; die der Katze scheinen besonders empfindlich zu sein.

Die Blutkörperchen des Hundes zeigten dagegen im Stadium der acuten Vergiftung die Erscheinung der Quellung, welche also auf die gegentheilige Einwirkung, die Aufnahme von Wasser aus dem wasserreicheren Plasma bei gleichzeitigem Eindringen des Chlorates, hindeuten würde. Jedenfalls setzt das Letztere eine bestimmte Concentration des Salzes im Plasma voraus. Die Verhältnisse sind aber so complicirter Natur, dass es nur auf Grund einer grösseren Anzahl von Blutuntersuchungen im Verlaufe eines Versuchs gelingen dürfte, dieselben einigermaassen klar zu stellen. Je nach der Dosirung, der Art der Einführung des Salzes, der Thierart müssen sich nothwendig grosse Verschiedenheiten ergeben.

Die Lösung der rothen Blutkörperchen muss als unmittelbare Folge des Eindringens des Chlorates in dieselben und der dadurch

Digitized by Google

hervorgerufenen Methämoglobinbildung, sobald dieselbe einen gewissen Grad überschreitet, betrachtet werden. Wir haben oben gesehen, dass diese Lösung im lebenden Blut unter anderen Bedingungen zu Stande kommt, als im todten, und zwar augenscheinlich aus dem Grunde, weil die Aufnahme des Chlorates in die rothen Körperchen nicht in derselben Weise erfolgt, wie im todten Blute, sondern bereits viel schneller und bei weit geringerer Concentration des Salzes. Dies würde mehr für einen vitalen, als für einen einfachen endosmotischen Vorgang sprechen. Indess fehlt es zur Entscheidung dieser Frage noch an den nöthigen Grundlagen.[1])

Das auf den ersten Blick so überraschend verschiedene Verhalten der Kaninchen und Meerschweinchen einerseits, und der Fleischfresser und des Menschen andererseits glaube ich nach dem Vorhergehenden nur als einen graduellen Unterschied auffassen zu können, der vielleicht zum Theil auf einer etwas verschiedenen Resistenz der rothen Blutkörperchen beruht, zum grösseren Theil aber wohl darauf, dass es schwer ist, bei Kaninchen und Meerschweinchen dieselben Versuchsbedingungen herzustellen wie bei Hunden. Namentlich gilt dies von der Einführung des Salzes in gelöster Form in den Magen, bei welcher das Salz wahrscheinlich gar nicht in hinreichender Concentration in die Blutmasse gelangt. Bei der intravenösen Injection kann aber der Tod sehr wohl als unmittelbare Folge der Salzwirkung eintreten, bevor es zu einer Umwandlung des Blutfarbstoffs kommen kann.

Dass das Blut der Kaninchen an und für sich ebenso, wie das anderer Thiere, der Methämoglobinbildung unter dem Einfluss der chlorsauren Salze ausgesetzt ist, ist ja eigentlich selbstverständlich und geht auch aus den Versuchen von Stokvis zur Genüge hervor. An dem den Gefässen entzogenen Kaninchenblut kann man sich leicht genug davon überzeugen, dass dasselbe genau ebenso wie andere Blutarten bei Zusatz von 5 Proc. chlorsaurem Natron in kur-

1) Ich verweise in dieser Beziehung auf die wichtigen Untersuchungen von Hamburger, Ueber den Einfluss chemischer Verbindungen auf Blutkörperchen im Zusammenhang mit ihren Moleculargewichten. Arch. f. Anat. u. Physiol. Phys. Abth. 1886. Heft 5/6. S. 476. — Hamburger bestimmte, nach dem Vorgange von de Vries, den von diesem sogenannten isotonischen Coefficienten (d. h. die relative Grösse der Wasserentziehung für verdünnte Salzlösungen pro Molekül, resp. diejenige Concentration einer Salzlösung, welche noch im Stande ist, Plasmolysen, d. h. Trennung von Protoplasma und Membran hervorzurufen) für die rothen Blutkörperchen und gelangte dabei zu dem Ergebniss, dass für Rinder- und Vogelblut die Alkalisalze genau den nach de Vries für die Pflanzenzellen gültigen Regeln entsprechen. Für die chlorsauren Salze ist der Coefficient noch nicht bekannt.

Digitized by Google

zer Zeit braun wird und schliesslich dieselbe feste gallertige Masse liefert wie anderes Blut. Bei Zusatz von 1 Proc. chlorsaurem Natron tritt die braune Farbe entsprechend später ein und das Blut bleibt länger flüssig.[1]) Ob etwa Differenzen in der Zeit der Einwirkung stattfinden, vermag ich noch nicht anzugeben.

Jedenfalls kann ein principieller Grund für das verschiedene Verhalten der Thierarten in der Beschaffenheit des Blutes nicht gesucht werden, und ich möchte glauben, dass sich die vorhandenen Verschiedenheiten durch eine geeignete Versuchsanordnung ausgleichen lassen werden, durch welche auch bei Kaninchen eine Aufnahme des Chlorates in die rothen Körperchen ermöglicht wird.

Ein wesentlich erschwerender Umstand für die Versuche an Kaninchen und Meerschweinchen beruht auf der grossen Empfindlichkeit der Magenschleimhaut dieser Thiere gegenüber der ätzenden Einwirkung der chlorsauren Salze. Bei innerer Application in etwas concentrirter Form kann der Tod sehr frühzeitig daran erfolgen, ohne dass es zu einer erheblichen Resorption kommt.

Die Anätzung der Schleimhaut ist aber wesentlich eine Nebenwirkung, welche bei der gewöhnlichen Application des Salzes bei Hunden so gut wie gar nicht, beim Menschen, wie es scheint, nur in sehr geringem Grade und nur bei sehr grossen Mengen des Salzes zur Geltung kommt. Mag dieselbe für Kaninchen und Meerschweinchen neben den Folgen der starken Wasserentziehung in erster Linie von Bedeutung sein, für den Hund, die Katze und den Menschen beruht die toxische Wirkung der chlorsauren Salze auf der Veränderung der rothen Blutkörperchen.

Die chlorsauren Salze sind, ebenso wie die übrigen analog wirkenden Stoffe, echte Blutkörperchengifte, ja man kann sie vielleicht geradezu als „Hämoglobingifte" bezeichnen, im Gegensatz zu den übrigen, die Blutkörperchen lösenden Agentien, welche das Hämoglobin intact lassen, also augenscheinlich nur das Stroma afficiren. Ihre Wirkung auf das Hämoglobin der rothen Blutkörperchen ist aber keine absolute und unter allen Umständen nothwendig eintretende, sondern sie kommt nur unter bestimmten Umständen zur Geltung, welche ein Eindringen des Salzes in die Körperchen ermöglichen. Dass die chlorsauren Salze sich keineswegs wie gewöhn-

1) Um hierbei den störenden Einfluss einer wässrigen Lösung des Salzes zu vermeiden, habe ich die defibrinirten Blutproben zunächst absetzen lassen, dann das Serum mit der Pipette abgehoben und die erforderliche Menge des Salzes darin gelöst. Sodann wurde das Serum wieder mit den Blutkörperchen gemischt.

Digitized by Google

liche Lösungsmittel der Blutkörperchen verhalten, glaube ich genugsam bewiesen zu haben.

Bezüglich der Einwirkung auf die Blutkörperchen ist noch eine weitere Frage zu beantworten: Werden alle rothen Blutkörperchen gleichzeitig von der Veränderung betroffen, nur in verschiedenem Grade, und können die weniger stark afficirten sich wieder erholen und zur Norm zurückkehren — oder wird in leichteren Fällen überhaupt nur ein Theil derselben afficirt, während die übrigen intact bleiben? Diese Frage ist durch directe Beobachtung schwer zu entscheiden, da man es dem einzelnen Körperchen nicht ansehen kann, ob es bereits die Veränderung erlitten hat oder nicht. Der ganz allmähliche Eintritt der braunen Färbung des Blutes lässt sich auf beide Weisen erklären. Der weitere Verlauf in den nicht tödtlichen Fällen zeigt, dass nur ein Theil der rothen Blutkörperchen, deren Menge je nach dem Grade der Vergiftung verschieden ist, zerstört wird, während die übrigen erhalten bleiben, und daraus könnte man schliessen, dass diese auch von vornherein nicht betroffen waren. Die Möglichkeit ist aber keineswegs ausgeschlossen, dass die Umwandlung einer geringen Menge Oxyhämoglobin in Methämoglobin in einzelnen Körperchen ertragen werden kann und dass das letztere in diesem Falle nach dem Aufhören der Ursache wieder in Oxyhämoglobin übergeht. Dass nämlich nicht das gesammte Oxyhämoglobin der afficirten rothen Körperchen die Umwandlung zu erleiden braucht, geht schon daraus hervor, dass sowohl in dem gefärbten Serum, als in dem Urin, wenigstens in der Regel, noch Oxyhämoglobin als solches, zuweilen sogar sehr reichlich, nachweisbar ist. Für eine nachträgliche Rückbildung des Methämoglobin in Oxyhämoglobin spricht das allmähliche Zurückgehen der dunkeln Färbung des Blutes in dem obigen Versuch 4, sowie der verhältnissmässig geringe Zerfall rother Körperchen in dem Versuch 2, obgleich hier die Blutveränderung eine spectroskopisch bereits sehr deutlich wahrnehmbare war. Demnach müsste man annehmen, dass die Methämoglobinbildung in den einzelnen Körperchen allmählich und nicht in allen gleichmässig erfolgt, und dass nur diejenigen dauernd untauglich werden, bei welchen ein grosser Theil des Blutfarbstoffs umgewandelt war. Die Methämoglobinbildung im circulirenden Blute schreitet aber noch fort, wenn auch das Salz bis auf einen geringen Bruchtheil bereits entfernt ist. Daraus geht entweder hervor, dass die einmal in ihrer Lebensfähigkeit stark geschädigten rothen Körperchen sehr viel weniger widerstandsfähig sind, als die ursprünglichen intacten, oder dass die rothen Blutkörperchen das Salz in

Digitized by Google

grösserer Menge zurückhalten als das Serum. Jedenfalls gehen die ersteren auch nach der Entnahme des Blutes aus dem Körper bei einem ganz geringen Chloratgehalt sehr viel schneller in Lösung über, als die letzteren bei einem viel höheren Gehalt an Chlorat.[1])

Die weitere wichtige Frage, welcher Grad der Methämoglobinbildung im Blute noch mit dem Leben vereinbar ist und wie sich die Verhältnisse der O-Aufnahme und der CO_2-Abgabe dabei verhalten, vermag ich nicht zu beantworten. Dass bei schweren Vergiftungen, bei welchen das Oxyhämoglobin bis auf ein Minimum umgewandelt ist, der für das Leben nothwendige Gaswechsel des Blutes in der Lunge und in den Geweben nicht stattfinden kann und dass infolge dessen der Tod eintreten muss, liegt wohl auf der Hand.

Eine fernere Frage ist die, ob das in Lösung befindliche Methämoglobin als solches etwa schädlich wirkt, abgesehen von der mechanischen Behinderung der Urinausscheidung, welche durch Verstopfung der Harnkanälchen mit geronnenen Massen entstehen kann. Nach Allem, was ich bis jetzt gesehen habe, glaube ich diese Frage verneinen zu müssen. Der Zustand der Thiere bessert sich in der Regel, nachdem die Lösung der Blutkörperchen eingetreten und die Ausscheidung in Gang gekommen ist.

Neuerdings ist eine Arbeit von Silbermann[2]) erschienen, welche sich hauptsächlich mit den Folgen des frei in den Gefässen circulirenden Hämoglobins beschäftigt und zur Erklärung derselben die bekannten Anschauungen von A. Schmidt und seinen Schülern über die Entstehung des Fibrinfermentes heranzieht. Silbermann kommt zunächst, in Uebereinstimmung mit Köhler, Naunyn u. A.,

---

1) Erst nachdem dies geschrieben war, erhielt ich Kenntniss von dem Aufsatz Hayem's: Nouvelles recherches sur les substances toxiques ou médicamenteuses qui transforment l'hémoglobine en méthémoglobine. Comptes rend. de l'ac. des sc. 22. III. 1886. — Hayem nennt das Methämoglobin weniger O-haltig, aber stabiler als Oxyhämoglobin. Er theilt die Substanzen, welche die Umwandlung in Methämoglobin bewirken, in zwei Klassen, solche, welche die rothen Blutkörperchen zerstören, und solche, die dies nicht thun. Hayem hat bereits 1884 gezeigt, dass das Blutkörperchenhämoglobin, d. h. in Verbindung mit dem Stroma, nicht dieselben Eigenschaften hat wie das gelöste. Ersteres kann das Methämoglobin durch Reduction zurückbilden, während das gelöste immer als solches bestehen bleibt. Dadurch werden eine Anzahl Mittel, z. B. Kairin und Amylnitrit, sehr viel weniger gefährlich, als man fürchten könnte. Sie wandeln das Hämoglobin der Blutkörperchen um, ohne sie zu zerstören, und nach Aufhören der Einwirkung wird das Blut wieder normal.

2) Zeitschrift f. klin. Medicin. XI. Bd. Heft 5/6.

Digitized by Google

zu dem Resultat, dass Kaninchen nach Injection von frischen Hämoglobinlösungen (d. h. lackfarben gemachtem Blut) an ausgedehnten Thrombosen zu Grunde gehen, während Hunde nur ausnahmsweise als Todesursache intravasculäre Gerinnungen zeigen (Seite 7). Bei weniger intensiver Einwirkung (durch Verdünnung des lackfarbigen Blutes mit Wasser) kam es zwar nicht zur Bildung von Thromben, aber zu enormer venöser Stase, welche zu tödtlicher Anämie der Centralorgane führte. Auch diese Stauung soll durch reichlichere Bildung von Fibrinferment mit oder ohne Zerstörung farbloser Blutkörperchen und dadurch bedingte Verlangsamung des Blutstroms durch grössere Adhäsion an der Gefässwand bedingt sein. Sodann hat Silbermann auch die blutauflösende Wirkung des Glycerin, der Pyrogallussäure und des chlorsauren Kali verwerthet, von welchen dasselbe gelten soll, wie von den Hämoglobinlösungen, dass sie nämlich „nicht nur die rothen, sondern ebenso sehr die weissen Blutkörperchen zerstören, und aus dem von den Leukocyten abgespaltenen Fibrinferment resultiren auch hier jene verhängnissvollen Circulationsstörungen"; dass es dabei fast nie zur Thrombenbildung komme, erkläre sich einfach daraus, dass das Fibrinferment bei Weitem nicht so reichlich durch dieselben erzeugt werde. Was ergiebt nun aber die directe Beobachtung? Da Silbermann einzelne Sectionsbefunde, Untersuchungen des mikroskopischen Verhaltens des Blutes, Angaben über den langsameren oder schnelleren Eintritt der Gerinnung nach Einwirkung der genannten Agentien nicht mittheilt, so fehlt die Möglichkeit, die thatsächliche Begründung seiner Behauptungen zu controliren. Was zunächst den Hauptpunkt anlangt, dass jene Mittel auch die farblosen Blutkörperchen zerstören sollen, so kann ich bezüglich des chlorsauren Natron nur sagen, dass ich Zeichen einer solchen Zerstörung bei mikroskopischer Untersuchung nie wahrgenommen, vielmehr häufig Gelegenheit gehabt habe, zu constatiren, dass die farblosen Blutzellen eher besonders zahlreich und lebhaft beweglich waren. Die Gerinnung des Blutes schien mir allerdings mehrfach, nach Eintritt der Methämoglobinbildung und bei der Katze (Versuch 10) auch nach erfolgter Lösung der Blutkörperchen, besonders schnell einzutreten; eine Anhäufung des Blutes in den grossen Venen, besonders in den Unterleibsorganen, ist mir aber nie stärker entgegengetreten, als sie eben bei allmählicher Lähmung der Herzaction als selbstverständlich zu erwarten ist. Ebensowenig habe ich mich nie von einer Anämie der Centralorgane überzeugen können, vielmehr waren die Gefässe des Gehirns in den acut tödtlichen Fällen stets stark gefüllt. Silbermann hat bei seinen Versuchen, wie es

Digitized by Google

scheint, die Veränderung des Blutfarbstoffs durch Pyrogallussäure und chlorsaures Kali gar nicht berücksichtigt, wenigstens erwähnt er sie nicht; dagegen theilt er mit, dass diese beiden Stoffe neben ihrer „wasserentziehenden Wirkung" als Paradigma für die „acute Sauerstoffentziehung" aus dem Blute gelten können. Wenn eine solche für die erstere denkbar wäre, ist sie doch für das chlorsaure Kali schwerlich anzunehmen. „Bezüglich der wasserentziehenden Wirkung dieser Mittel ist zu bemerken, dass sie in den Blutgefässen, besonders in den Venen, zu einer sogenannten Diffusionsstase, bestehend in Verlangsamung des Blutstroms, grösserer Adhäsion desselben an der Gefässwand und Conglutination der Blutkörperchen, führen. Wir sehen also hier das Fibrinferment mit der Diffusionsstase in den Wirkungen auf das Blut und die Gefässwand concurriren" (S. 13). Es will mich bedünken, als seien dies doch zum grossen Theil künstlich construirte Begriffe, ohne thatsächliche Begründung. Die wasserentziehende Wirkung der chlorsauren Salze kann natürlich einen gewissen Einfluss auf den Blutstrom haben, der aber im Vergleich zu den übrigen Folgezuständen von ganz untergeordneter Bedeutung erscheint. Ueber die Vermehrung des Fibrinferments, von der nach Silbermann doch erst im Stadium der Lösung der rothen Blutkörperchen die Rede sein könnte, enthalte ich mich jedes Urtheils, möchte aber hervorheben, dass bekanntlich das Hämoglobin als solches nicht gerinnungserregend wird, sondern dass nach Wooldridge [1]) das Stroma der rothen Blutkörperchen diese Eigenschaft besitzt. Wenn wir aber sehen, dass grosse Mengen gelösten Hämoglobins (und Methämoglobins) im Blute circuliren können (wenn die Lösung innerhalb der Gefässe erfolgt ist), ohne dass Gerinnungen im Leben eintreten, so können wir deren Wirkungen nicht ohne Weiteres identificiren mit dem Effect von 1—2 ccm lackfarbenen Blutes, welche bei Kaninchen sofort tödtliche Thrombosen herbeiführen.

Marburg, Januar 1887.

1) Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abth. 1886. Heft 5/6. S. 397

Digitized by Google

XVI.

Ueber die Wirkung des Aceton und der Acetessigsäure auf die Nieren.

Beitrag zur Pathogenese der Albuminurie und der Nephritis.

Von

P. Albertoni und G. Pisenti.

(Hierzu Tafel III.)

In mehreren Fällen ist die Ursache der Albuminurie und der Nephritis sehr dunkel, jedenfalls ist bekannt, dass mehrere Substanzen beide hervorrufen können.

Unter diese abnormen Substanzen, die sich im Körper bilden und oft mit dem Urin ausgeschieden werden, zählt man das Aceton. Es wurde zum ersten Mal von Petters und Kaulich im Harn der Diabetiker entdeckt, bei welcher Krankheit es sich öfters und in grösserer Menge bildet. Nachträglich hat sich aber das Feld der Acetonurie sehr erweitert. Man hat sie bei krankhaften Zuständen der Digestivapparates, beim infectiösen Magenkatarrh, beim Magenkrebs, bei fieberhaften Krankheiten, bei sitophoben Irrsinnigen, bei Krankheiten der Leber gefunden.

Jaksch[1]) glaubt, dass Spuren von Aceton immer durch den Harn abgehen. Dass sich aber dies nicht bestätigt, ist durch die negativen Resultate Albertoni's[2]), Moscatelli's[3]), le Nobel's[4]) bewiesen.

Wenn sich Aceton im Organismus bildet, wird es gänzlich, entweder durch die Nieren oder durch die Lungen, ausgeschieden. Frerichs hat die Ausscheidung des Acetons durch den Harn geleugnet, weil er es nicht bei Leuten gefunden hat, denen durch den Mund 20 g eingeführt wurden. Albertoni hat aber bewiesen, und

1) Zeitschr. für phys. Chemie. VI. Bd. Heft 6.

2) Riv. di Chimica medica e farm. 1884. pag. 153, und Dies. Arch. XVIII. Bd. S. 218.

3) Arch. per le scienze mediche. Vol. X. pag. 231.

4) Dieses Archiv. XVIII. Bd. S. 18.

Digitized by Google

es ist vollkommen bestätigt worden [1]), dass Aceton immer im menschlichen Harn vorkommt, wenn mehr als 4 ccm durch den Mund eingeführt wurden. Ein Theil wird aber auch durch die Lungen ausgeschieden (Albertoni, le Nobel). Das Studium über die Wirkungen des Aceton im menschlichen Organismus ist also sehr wichtig, und wir wollen uns deshalb mit einigen Wirkungen desselben hier näher befassen.

Unsere Versuche an Kaninchen und Hunden haben uns gelehrt, dass als Folge wiederholter Verabreichung des Acetons Albuminurie auftritt. Sie entwickelt sich leichter und schneller bei Kaninchen, sei es, dass man ihnen kleinere Dosen (2 ccm Aceton in 10 ccm Wasser), oder grössere Dosen (5—8 ccm Aceton) täglich in den Magen injicirt. Der Hund widersteht länger, und nur wenn man ihm durch 8—10 Tage nach einander 1 ccm auf jedes Kilogramm seines Gewichts einführt, erscheint Eiweiss im Harn. Das Eiweiss verschwindet anfangs leicht, wenn mittelmässige Dosen eingeführt werden, sobald man es nicht mehr verabreicht. Nachdem wir unsere Entdeckung veröffentlicht hatten [2]), sah auch Jaksch [3]) sehr oft Albuminurie bei Thieren, welche mit Aceton vergiftet wurden. Die Ausscheidung von Eiweiss durch den Urin liess entweder eine krankhafte Veränderung des Serumeiweisses oder der Nieren vermuthen. Es ist zwar wahr, dass Aceton das Eiweiss präcipitiren und verändern kann, aber immer nur in concentrirtem Zustande. Eine solche Wirkung ist aber im Organismus nicht anzunehmen, wo das Aceton ungemein verdünnt sich findet.

Es bleibt noch die zweite Hypothese, und zwar die der Nierenkrankheit. Die folgenden Experimente beziehen sich also auf das Studium der Nierenerkrankungen und ihrer Modalitäten, sowie der Albuminurie, welche als deren Folge anzusehen ist.

Experimente mit Kaninchen.

I. Experiment 1. Januar 1885. Kräftiges Kaninchen. Gewicht 1626 g. Es werden täglich in den Magen 2 ccm Aceton, verdünnt mit 2 Theilen Wasser, eingespritzt. Das Experiment hat lange gedauert, ohne dass sich im Allgemeinbefinden des Kaninchens Anomalien gezeigt hätten. Nur bemerkten wir eine langsame und fortschreitende Abmagerung. Das Thier wurde getödtet und die Nieren, der Magen und die Milz wurden für andere Experimente aufbewahrt.

1) Vitali, Rivista veneta di sc. mediche. 1885.
2) Centralbl. für med. Wissensch. 1885. S. 56.
3) Ueber Acetonurie und Diaceturie. Berlin 1885.

Digitized by Google

Prüfung der Präparate. Die Theile der Eingeweide wurden theils in einer Müller'schen Flüssigkeit, theils in Alkohol, theils in einer Chromsäurelösung von 1 pro mille aufbewahrt; die Schnitte wurden mittelst eines Mikrotoms von Thoma mit vorheriger Einbettung im Paraffin gemacht.

Andere Controlschnitte wurden mit freier Hand gemacht und theils mit reinem Carmin von Weigert, theils mit aluminirtem Carmin, theils mit Hämatoxylin gefärbt.

Bei Beobachtung der frischen Nieren gleich nach der Tödtung des Thieres bemerkte man eine ziemlich grosse Menge Blut, welches von der Oberfläche des Schnittes quoll; auch bemerkte man, dass die Corticalsubstanz schwarzroth aussah, während die Pyramidalsubstanz etwas blässer war. Im Zusammenhang mit diesem Befund bemerkte man die grösseren und wichtigeren Veränderungen in der Corticalsubstanz und hauptsächlich im Epithel der gewundenen Röhren. Im Allgemeinen können wir sagen, dass es sehr granulirt erscheint. In einigen Theilen zeigen die Epithelialelemente eine besondere Veränderung, d. h. sie haben beinahe in der Totalität die protoplasmatischen Granulationen verloren. Das Protoplasma erscheint wie aus einer homogenen Substanz gebildet und gefurcht durch mehr oder weniger zahlreiche Linien, welche über die ganze Oberfläche der Zelle laufen. Diese Linien unterscheiden sich wesentlich von den Furchen Heidenhain's, indem sie zahlreicher und nicht in ihrer Basilarportion begrenzt sind. Sie verlaufen von der Basis bis zum freien Rande des Epithels. Diese Veränderung des Epithels kommt in den zahlreichen Präparaten sehr oft vor, so zwar, dass es der Mühe werth erscheint, unsere Aufmerksamkeit darauf zu lenken; um so mehr, da es sehr wichtig erscheint, mit einer gewissen Bestimmtheit zu wissen, in welchem Theile der Niere diese Veränderung vorkommt. Im oberflächlichen Theile der Corticalsubstanz findet man diese Veränderung beinahe nie; vielmehr ist sie allein auf einige Theile der Tubuli contorti, welche sich an der Grenze zwischen Rinde- und Medullarsubstanz befinden, beschränkt und vorzugsweise findet sie sich in jenen gewundenen Röhren, welche an der Grenzschicht gegen die Pyramiden zwischen Gruppen von Tubulis rectis liegen. Die Epithelien solcher Tubuli werden durch Pikrinsäure intensiv gelb gefärbt. Die Kerne sind entweder ganz leicht roth gefärbt, oder kaum sichtbar, oder absolut nicht sichtbar und unterscheiden sich nicht von der gelben Färbung des Protoplasma. Ueberdies ist das Epithelium verdickt; es besteht eine Art Anschwellung, welche zur Folge hat, dass der Tubulus an Volumen zunimmt, so zwar, dass solche Tubuli in ihrem Durchmesser sowohl die normalen als auch die, deren Epithelium schon mit degenerativen Processen behaftet ist, überschreiten. Diese Veränderung besteht, wie wir schon gesagt haben, nur stellenweise; häufiger bemerkt man, dass in den Theilen der gewundenen Röhren, wo das Epithel ziemlich gut erhalten ist, die Grenzen zwischen Zelle und Zelle nicht mehr zu sehen sind, so zwar, dass das Protoplasma einer Zelle in das Protoplasma der anderen Zelle zerflossen erscheint. So lange die Veränderung in diesen engen Grenzen beschränkt ist, färbt sich der Kern sehr gut mit den gewöhnlichen Reagentien und der freie Rand der Epithelien ist ziemlich regelmässig. Aber die leichten

Digitized by Google

Veränderungen sind mehr begrenzt und beinahe in der ganzen Totalität der gewundenen Röhren sind die Läsionen bedeutend schwerer. Wenn man vorzüglich die Transversalschnitte der gewundenen Röhren beobachtet, so bemerkt man, dass die Höhe des Epithels viel geringer ist als die normale. Das hängt davon ab, dass der freie Rand, welcher gegen die Höhle des Tubulus sich befindet, durch einen besonderen degenerativen Process verloren oder zu Grunde gegangen ist, daher nur die Basalportion übrig geblieben ist. Bei diesen ziemlich schweren pathologischen Veränderungen färben sich die Kerne weniger, jedoch immer noch leidlich mit Carmin, kommen aber spärlich zum Vorschein. Der Zerstörungsprocess hat hier noch nicht den höchsten Grad erreicht; in einigen Transversalschnitten sieht man vielmehr, dass das Epithel zu einer dünnen Schicht eines granulären, kernlosen Residuums manchmal auch vollkommen reducirt ist. Das Alles findet man ohne Unterschied beinahe durch den ganzen Verlauf der gewundenen Röhren, und zwar sowohl in dem Theile unmittelbar am Glomerulus, als in den Theilen, welche etwas entfernter sind, jenen kleinen Bezirk ausgenommen, welcher an der Grenze der absteigenden Theile der Henle'schen Schleife liegt, in welchem die vorbeschriebenen Alterationen vorhanden sind.

Das Lumen einiger, ja sogar sehr vieler Röhrchen ist mit einer granulirten, gelblichen Substanz besetzt, in welcher man nicht selten Reste von Kernen oder ganze Kerne, manchmal gut, manchmal schlecht gefärbt, findet. Diese Substanz ist deutlich aus dem zerstörten Deckepithel hervorgegangen. Hyaline Cylinder werden nicht beobachtet. Die aufsteigenden und absteigenden Theile der Henle'schen Schleife sind normal, ebenso die geraden Röhren, in welchen das Epithel vollkommen erhalten ist. Die Malpighi'schen Glomeruli sind normal, manchmal ist die Bowmann'sche Kapsel etwas erweitert. Das Bindegewebe, welches die Röhrchen umgiebt, ist nicht vermehrt, nur hier und da findet man in den Netzen dieses Gewebes eine Infiltration einiger Zellen mit runden Elementen, welche sich mit Carmin sehr intensiv färben. In der Magen- und Darmschleimhaut und im Parenchym der Milz findet man nichts Abnormes.

II. Experiment. Starkes Kaninchen. Gewicht 1,500 Kilo. Man giebt ihm täglich durch den Mund an zwölf aufeinanderfolgenden Tagen 8 ccm Aceton mit 2 Theilen Wasser verdünnt. Am 12. Tage stirbt es. Bei der Nekroskopie findet man die Nieren dick und von der Oberfläche des Schnittes quillt eine gewisse Menge schwärzlichen Blutes. Die Schleimhaut des Magens und der Gedärme ist blass. Im unteren Theile des Dünndarms findet man halbflüssige Fäcalsubstanz. Die anderen Organe zeigen nichts Bemerkenswerthes. Die Leber ist theilweise mit Psorospermien behaftet. Die Nieren, die Milz, der Magen und ein Theil des Dünndarms werden aufbewahrt.

Untersuchung der Präparate. Die Untersuchung der Corticalsubstanz zeigt sehr schwere zerstörende Alterationen beinahe in der ganzen Gesammtheit der gewundenen Röhren, während man in anderen Theilen die nämliche Läsion, welche im vorigen Falle beschrieben ist, vorfindet, durch welche Läsion sich das Epithel mit einem beinahe homo-

Digitized by Google

genen Protoplasma, gefurcht mit Linien, stark gelb gefärbt, mit farblosen Kernen und vermehrtem Volumen zeigt. Dies findet man in den letzten Theilen der gewundenen Röhren; aber in den mehr oberflächlichen Theilen der Corticalsubstanz sieht man, dass bei sehr vielen Röhren die Epithelialbedeckung zu einer sehr kleinen und dünnen Schicht feinkerniger Substanz reducirt ist, in welcher hier und da sich die Kerne ziemlich gefärbt zeigen. Wenn der Kern noch mit dem feinkernigen Zerfallsproduct in Zusammenhang ist, ragt er über diese Schicht hervor, so dass die freie Oberfläche des so reducirten Epithels wie mit hervorragenden Erhebungen und Vertiefungen besetzt erscheint. Die Hervorragungen entsprechen den Stellen, wo der Kern übrig geblieben ist, die Vertiefungen entsprechen dem Reste des Epithelprotoplasma ohne Kerne.

In einigen Röhren erscheinen noch hier und da Spuren von Epithel, in anderen aber ist es vollkommen verschwunden, und das Lumen des Rohres, welches dadurch sehr weit erscheint, ist von der Basalmembran und von dem pericanaliculären Bindegewebe begrenzt.

Bei solchen vorgeschrittenen Stadien der Epithelnekrose ist meistens das Lumen des Rohres mit einer Granularsubstanz, mit Kernen, welche manchmal noch gut gefärbt sind, besetzt, welche Substanz die Wirkung des Zerstörungsprocesses vorstellt. In den Längsschnitten hat dieser Detritus die Form granulirter Cylinder.

Die Malpighi'schen Glomeruli nehmen keinen thätigen Antheil an den Veränderungen der Tubuli; denn in der That sind die Kerne des Epithels, das sie bedeckt, sehr zahlreich, gut gefärbt, und in der Bowmann'schen Kapsel findet man nichts Abnormes. In jenen Theilen der Corticalsubstanz, in welchen man eine grosse Menge gewundener Röhren vollkommen vom Epithel entblösst sieht, sind auch die Bowmann'schen Kapseln mehr erweitert und in einigen derselben sieht man, dass der Glomerulus, statt wie gewöhnlich den Mittelpunkt der Kapsel einzunehmen, seine Stelle verlassen hat und wie plattgedrückt an der einen Seite erscheint. Dieser Erweiterungszustand der Kapsel ist nicht von einem krankhaften Processe, welcher sich im Glomerulus entwickelt hat, sondern einfach von mechanischer Ursache abhängig. Da der Detritus, welcher sich im Innern der Röhren findet, leicht einige derselben verstopft, so kann dadurch eine Stauung des wässrigen Theiles des Harns, welcher durch den Glomerulus ausgeschieden wird, hervorgebracht werden. Die vorher beschriebene Ursache hat auch die Erweiterung, welche man in einigen Röhren findet, zur Folge.

Die Henle'schen Schleifen und die geraden Röhren sind vollkommen normal. Das pericanaliculäre Bindegewebe hat keinen sklerotischen Process durchgemacht. Die genaue Prüfung der Nierengefässe, sowohl der grossen Gefässe in der Nähe des Hilus, als auch derjenigen, welche zwischen den geraden Röhren aufsteigen, als der dünnen arteriösen Verzweigungen der Corticalsubstanz, liess keine Aenderung in den Gefässschichten entdecken. — In der Milz und in der Schleimhaut des Magens und der Gedärme nichts Abnormes.

III. Experiment. Grosses und kräftiges Kaninchen in ausgezeichnetem Ernährungszustande. Man verabreicht ihm durch den Mund fünf

Digitized by Google

Tage nach einander 8 ccm Aceton mit 2 Theilen Wasser verdünnt. Man tödtet es am 5. Tage.

Das Kaninchen ist abgemagert. Die Nieren sind gross und dunkelroth gefärbt. Beim Schnitte geben sie sehr grosse Mengen Blut. Die Corticalsubstanz ist etwas dunkler als die Medullarsubstanz. In den anderen Organen findet man nichts Bemerkenswerthes.

Untersuchung der Nieren. Auch in diesem Experimente sind die Läsionen sehr schwer und können in Kürze zusammengestellt werden: Mehr oder weniger vorgeschrittene Zerstörung des Epithels der gewundenen Röhren, so zwar, dass einige derselben ganz und gar davon entblösst sind und nicht einmal die Ueberbleibsel mehr sehen lassen, während in anderen das Epithel abgestossen ist und feinkernig zerfallen im Centraltheile des Rohres sich gesammelt hat. Dieses Epithel bildet dadurch lange und dicke granulirte Cylinder mit Kernen, welche noch gut erhalten und gefärbt sind.

In einigen Röhren beobachtet man Zerstörung der oberflächlichen Schicht des Epithels, in anderen aber eine Anschwellung des Epithels, welches gelb gefärbt aussieht und farblose Kerne mit langen Linien besitzt. Es ist also daraus sichtbar, dass die Alterationen, welche man in diesem Falle beobachtet hat, denen der anderen zwei Experimente vollkommen ähnlich sind.

Aber in diesem Falle besteht der Unterschied, dass man einige Alterationen in den Malpighi'schen Glomerulis bemerkt. Diese sind geschwollen, die Schleifen strotzend von Blut, und alle Gefässe befinden sich offenbar in einem gleichförmig hyperämischen Zustande. In der That sehen bei den Längsschnitten der geraden Röhren und der Henle'schen Schleifen jene Gefässe, welche denselben parallel laufen, blutstrotzend aus. Es geschieht nicht selten, dass man einige rothe und einige weisse Kügelchen vom Glomerulus ausgetreten und in der Bowmann'schen Kapsel eingeschlossen findet. In der Kapsel ist manchmal ein sehr feines Fibrinnetz sichtbar. Die Granularsubstanz im Lumen der gewundenen Röhren wechselt mit einer anderen netzförmigen Substanz ab, welche dem Innern der Röhre ein eigenes Aussehen giebt. Dieses Bild sieht einigen histologischen Befunden von intratubulären Detriten, die in vielen Fällen congestiver Zustände des Organes vorkommen, ähnlich.

Wir müssen schliesslich bemerken, dass Tubuli, in welchen das Epithel an Volumen vermehrt, gelblich gefärbt und mit Furchen versehen ist, hier viel seltener zu beobachten sind, als in den anderen zwei Fällen. Dieser Unterschied könnte sich vielleicht durch die kürzere Dauer des Experimentes erklären lassen. Das Epithel der geraden Röhren ist vollkommen normal, nicht so das des aufsteigenden Theiles der Henle'schen Schleifen, welches an einigen Stellen dem nekrobiotischen Processe verfallen ist.

IV. Experiment. Grosses und kräftiges Kaninchen. Man verabreicht ihm durch den Mund 22 Tage hintereinander täglich 8 ccm Aceton mit 2 Theilen Wasser verdünnt. In den letzten Tagen war es sehr abgemagert. Die Nieren sind bei der Section etwas blass und die Corticalsubstanz sieht etwas röther als die Medullarsubstanz aus. Es tritt wenig Blut beim Schnitte aus. Die Kapsel lässt sich leicht entfernen.

Digitized by Google

Untersuchung der Präparate. Die Läsionen, die man in diesen Nieren vorfindet, sehen denen der früher beschriebenen Experimente vollkommen ähnlich. Es fehlt hier aber gänzlich der hyperämische Zustand, den man im III. Experimente vorgefunden hat. Statt dessen ist die Läsion der gewundenen Röhren, welche sich in der Grenzschicht der Henle'schen Schleifen finden, sehr deutlich. Die gelbe Färbung des beinahe homogenen Protoplasma, die Entfärbung der Kerne, die Vermehrung des Volumen der Epithelien, die langen und dichten Furchen zeigen hier sehr klar den Unterschied dieser Läsion von der, die man in den anderen Theilen der gewundenen Röhren beobachtet. In diesen Theilen sind die Veränderungen der Epithelzerstörungen sehr mannigfaltig, indem man in einer gewissen Reihenfolge die einfache Erosion des freien Randes und den vollkommenen Schwund der Epithelialdecke beobachtet. Das Lumen einiger Röhren ist auch hier mit langen und dicken Granularcylindern besetzt, die mit mehr oder weniger gut gefärbten Kernen versehen sind. Im Einklang mit der längeren Dauer des Experimentes bemerkt man deutlich, dass sehr viele Tubuli von ihrem Epithel gänzlich entblösst sind und wie Lücken inmitten anderer Röhren, wo die Epithelläsion weniger vorgeschritten ist, sich zeigen. Die sehr gut erhaltenen Glomeruli zeigen ihre Epitheldecke mit gut gefärbten Kernen versehen. In den Henle'schen Schleifen und im Epithel der geraden Röhren findet man nichts Abnormes.

V. Experiment. Kaninchen mittlerer Grösse. Man verabreicht ihm drei Tage nach einander durch den Mund 6 ccm Aceton mit 2 Theilen Wasser verdünnt.

Die ausgeschnittene Niere wird wie gewöhnlich aufbewahrt und nach regelrechter Erhärtung zur Anfertigung zahlreicher Präparate verwendet.

Untersuchung der Präparate. Im Allgemeinen kann man bemerken, dass die Alterationen nicht schwerer Form sind. Im Innern der meisten gewundenen Röhren bemerkt man jedoch ein Exsudat. Man sieht deshalb in den Transversalschnitten, wie ein Netzchen, welches von einem zum anderen Ende der Epithelien verlaufend, auf das Röhrchen geht und dessen Lumen besetzt. Man bemerkt aber nicht jene vollkommene Abstossung der Epithelien, die man in den anderen Experimenten vorgefunden hat; und im Allgemeinen kann man sagen, dass die Alterationen auf eine Verschmelzung der Epithelien, auf leichte Erosionen des freien Randes derselben, auf weniger tiefe Färbung der Kerne und auf eine grössere Granulosität des Protoplasmas sich beschränken. In den gewundenen Röhren, die sich an der Grenzschicht befinden, sieht man die andere Form der Alteration des Epithels diesmal nicht, und zwar deshalb nicht, weil das Experiment sehr kurz gedauert hat. An solchen Theilen der Röhren ist das Epithel sehr gut erhalten.

Es bestehen sehr leichte Veränderungen in den Glomeruli, da man bei einigen derselben entweder eine Granularsubstanz oder ein dünnes Netzchen in den Bowmann'schen Kapseln findet; im Uebrigen nichts Bemerkenswerthes, da das Epithel der geraden Röhren und das der auf- und absteigenden Theile der Henle'schen Schleifen vollkommen normal ist.

Digitized by Google

VI. Experiment. Kaninchen mittlerer Grösse. Man verabreicht ihm 8 Tage nach einander durch den Mund 6 ccm Aceton mit 2 Theilen Wasser verdünnt. Es stirbt am 8. Tage. Die Nieren, welche sehr dick sind, geben beim Schnitt viel Blut. Die Kapsel löst sich sehr gut ab und die Medullarsubstanz ist blässer als gewöhnlich.

Untersuchung der Präparate. Die Alterationen sind im Allgemeinen sehr leichter Natur und beschränken sich auf eine Trübung des Protoplasma, auf Verschmelzung der Zellen und auf Entfärbung der Kerne. Nur hier und da bei einigen Röhren kommen weitergehende Alterationen vor, daran erkenntlich, dass ein Theil des Epithelprotoplasma gewöhnlicher Nekrose verfallen ist. Manchmal beobachtet man im Lumen der Röhren Granularcylinder mit einem Ueberbleibsel von ziemlich gut gefärbten Kernen. Diese Läsion ist aber bedeutend weniger ausgesprochen, als die in den anderen Experimenten beobachtete, was vielleicht von der kurzen Zeit der Darreichung des Aceton abhängt.

Die Malpighi'schen Glomeruli sind unversehrt, in einigen derselben kommt die Kapsel etwas erweitert vor. Die übrigen Theile der Nieren sind regelmässig, ebenso die Gefässe und das intertubuläre Bindegewebe.

VII. Experiment. Einem starken Kaninchen werden binnen 12 Tagen täglich durch den Mund 2 ccm Aceton mit $^2/_3$ Theilen Wasser verdünnt verabreicht. Das Kaninchen magert sehr ab. Im Urin findet sich in den letzten Tagen eine sehr grosse Menge Albumin. Es stirbt am 12. Tage.

Die Nieren sind dick und weisslich. Makroskopisch untersucht zeigen sie keine Veränderung. Wenig Blut tritt beim Schnitte aus. Die übrigen Organe sind normal. Die Nieren und ein Theil des Verdauungstractes werden aufbewahrt.

Untersuchung der Präparate. Entsprechend der kurzen Dauer des Experimentes und der geringen Quantität des verabreichten Aceton sind die Veränderungen eher leichter Form. Sie bestehen vorzüglich in einer Trübung des Protoplasmas und in Schwund der Zellengrenzschichten mit einigen Erosionen der Epithelien verbunden, weshalb ihr Volumen etwas vermindert erscheint.

Man sieht aber nicht jene schweren Verletzungen, die wir bei den anderen Experimenten beschrieben haben, auch merkt man hier nicht die besondere Epithelialläsion der gewundenen Röhren, die sich in der Nähe der Henle'schen Schleifen befinden. Im Innern des Lumen mancher Röhren findet man amorphe granuläre Ueberbleibsel selten mit Kernen versehen. Die Malpighi'schen Glomeruli sind ganz gut erhalten, die Bowmann'sche Kapsel ist normal. Im pericanaliculären Bindegewebe, und zwar nur an einigen isolirten Theilen desselben, beobachtet man ein oberflächliches Infiltrat aus kleinen runden und gut gefärbten Elementen gebildet, und vorzugsweise bemerkt man dies in der Nähe einzelner Glomeruli.

Im Epithel der geraden Röhren und der Henle'schen Schleifen nichts Bemerkenswerthes.

VIII. Experiment. Kleines Kaninchen. Es erhält während drei aufeinanderfolgender Tage innerlich 3 ccm Aceton mit 2 Theilen Wasser

Digitized by Google

verdünnt. Man tödtet es. Am dritten Tage findet man leichte Spuren von Eiweiss im Urin.

Bei der Section findet man nichts Abnormes in den Organen. Die Nieren sind etwas hyperämisch. Beim Einschnitt quillt ziemlich viel Blut heraus. Man findet übrigens keine abnorme makroskopische Veränderung.

Untersuchung der Präparate. Das Epithel der gewundenen Röhren ist stark granulirt, das Protoplasma beinahe entfärbt, die Kerne sehr gut gefärbt. Im Allgemeinen sind die Alterationen sehr leichter Natur, und mit Ausnahme der stärkeren Granulation des Protoplasma und des Schwundes der Zellengrenzschichten, kann man mit Bestimmtheit sagen, dass schwere Alterationen nicht vorhanden sind.

Dieser Zustand des Epithels ist in allen gewundenen Röhren gleich und in der Zone der Henle'schen Schleifen bemerkt man nicht die andere Form der Epithelialalteration, welche man meistens in den anderen Experimenten beobachtet hatte. Sowohl die Epithelien mancher Theile der Henle'schen Schleifen, wie die der geraden Röhren sind vollkommen normal. An den Malpighi'schen Glomeruli und an den Bowmann'schen Kapseln nichts Bemerkenswerthes.

Aus den Befunden, die wir hier genau mitgetheilt haben, können wir schliessen, dass die Alterationen der Nieren um so schwerer auftreten, je länger das Experiment gedauert hat und je grösser die Quantität des verabreichten Acetons gewesen ist. Stets fand man die grössten Alterationen an der Corticalsubstanz und vorzugsweise am Epithel der gewundenen Röhren, wo es in den leichten Fällen mit einem granulären Degenerationsprocess behaftet war, der aber nur vorübergehend und nur theilweise ihre Function verhindern könnte. Der allerletzte Process aber, dem die Epithelien unterworfen sind, ist ein besonderer, nekrobiotischer, wodurch die Elemente so tief zerstört werden, dass nur eine grosse Menge Granulationssubstanz im Lumen der Röhren übrig bleibt. Diese Zerstörung des Epithels in jenen Fällen, wo man grosse Mengen Aceton verabreicht hat, muss sehr schnell eintreten, da wir sie sogar nach wenigen Tagen nach dem Beginne des Experimentes finden. So war im dritten Experimente nicht selten zu beobachten, dass lange granulirte Cylinder, ihres Deckepithels vollkommen entblösst, das ganze Lumen einzelner Röhrchen verstopft hatten. In einem solchen Falle war die Wirkung so schnell und so stark, dass das Protoplasma des Epithels gänzlich zerstört wurde, ohne dass jedoch die Kerne verletzt wären; ja diese waren ziemlich gut erhalten, da sie sich ziemlich gut mit Carmin färbten. Im oben beschriebenen Zustande findet man auch einige Theile der Corticalsubstanz.

Wenn man aber das Vorgefundene analysirt, so ergiebt sich, dass einige Theile der gewundenen Röhren einem anderen degenerativen

Digitized by Google

Processe anheimgefallen sind, wodurch die Epithelien einiger Röhrchen ihr Protoplasma weniger granulirt zeigen und fast homogen geworden sind. Ferner muss man noch hinzufügen, dass die Epithelien lange und unregelmässige Furchen haben und tief gelb gefärbt sind, und einen Kern besitzen, welcher aber nicht durch eigene Färbung über die diffuse des Protoplasma hervorglänzt. Und trotzdem beobachtet man keine Zerstörungsphasen weder der oberflächlichen, noch der tiefen Theile der Epithelien, die sogar grösser als im normalen Zustande erscheinen, und zwar im Stadium der Coagulationsnekrose. Infolge dessen erscheinen auch einige Röhren an Volumen vermehrt. Die zwei jetzt beschriebenen Processe sind nun als eine Modalität eines und desselben degenerativen Processes, da sie nur verschiedene Stufen desselben vorstellen, anzusehen, oder jeder einzelne Process stellt selbständig eine besondere degenerative Form vor. Die letztere Annahme hat mehr Wahrscheinlichkeit, da die morphologischen Unterschiede, welche man bei dem einen und dem anderen degenerativen Processe beobachtet, gross und deutlich sind. Und in der That, während der eine Process eine prompte Zerstörung des Epithels verursacht, vermehrt der andere das Volumen des Epithelelementes, ohne es zu zertheilen. In dem einen Process wird das Protoplasma stark granulirt, während es im anderen homogen erscheint. Während in dem einen der degenerative Process nur den oberflächlichen Theil der Corticalsubstanz angreift, beschränkt sich im anderen die Läsion auf jenen Theil der gewundenen Röhren, welche den letzten Theil des Tubulus vorstellen, und zwar an jenem Theile des Tubulus, der sich am entferntesten vom Glomerulus und ganz in der Nähe der absteigenden Henle'schen Schleifen findet.

Wenn man alle die vorgefundenen und beschriebenen Alterationen als verschiedene Phasen einer und derselben Alteration ansehen wollte, so müsste man auch annehmen, dass die gelb gefärbten Epithelien, die ein vermehrtes Volumen und entfärbte Kerne besitzen, die erste Phase des degenerativen Processes vorstellen, während die vorgeschrittenen Grade der Zerstörung die Wirkung eines mehr vorgeschrittenen Stadiums dieses degenerativen Processes bilden würden. Es stimmt aber mit den gewöhnlichen pathologisch-anatomischen Kenntnissen nicht überein, dass in einem Stadium leichter Alteration die Kerne sich sehr schlecht oder sogar gar nicht färben, und beim Vorschreiten des degenerativen Processes die Eigenschaft bekommen, mit den gewöhnlichen Reagentien sich zu färben. Ueberdies beobachtet man ein wichtiges Differentialkriterium, das darin besteht, dass die schwere zerstörende Läsion des Epithels, welche an der

Digitized by Google

Corticalsubstanz localisirt ist, viel früher erscheint, als diejenige, welche auf die Grenzschicht der Henle'schen Schleifen beschränkt ist. Es besteht also ein wesentlicher Unterschied zwischen beiden Processen.

Vergleicht man den oben beschriebenen histologischen Befund mit demjenigen, der von denen beschrieben wird, welche Gelegenheit gehabt haben, Nieren von Personen, die an Coma diabeticum mit Acetonurie gestorben sind, zu beobachten, so ist es sehr natürlich, dass wir uns die Frage stellen, ob jene Befunde mit den unserigen übereinstimmen, oder ob nicht bemerkenswerthe Unterschiede vorkommen.

Ebstein[1]), welcher sehr eingehend dieses Thema studirt hat, fand eine granuläre Degeneration in einigen Röhren, in anderen eine hyaline Degeneration und in anderen wieder eine wahre Zerstörung der Epithelien, oder, wie er sie betitelt, eine Epithelialnekrose, wodurch das Röhrchen von seiner Epithelialschicht vollkommen entblösst wird. Unsere Befunde stimmen sowohl in der granulären Degeneration als in der vollkommenen Ablösung der Epithelien mit denen Ebstein's vollkommen überein.

Was die hyaline Degeneration anbelangt, so ist diese schon früher von Armanni in der Corticalzone der Niere gefunden worden, ohne dass er aber ihre Grenze bestimmt hätte. Ebstein fand sie vorzüglich an der äusseren Zone der Medullarsubstanz oder der Zone der Henle'schen Schleifen. Er fand, dass das Epithel eine grosse Durchsichtigkeit bekam, sich aber recht gut bei den gewöhnlichen mikrochemischen Reactionen färbte. Sind vielleicht diese Befunde von Armanni und Ebstein den von uns beschriebenen Tubularverletzungen ähnlich? Wir können es nicht entschieden bejahen, nur können wir sagen, dass die zwei Befunde sehr ähnlich sind, und zwar sowohl in Bezug auf das Aussehen, welches das Protoplasma der Elemente annimmt, als in Bezug auf die Localität der Niere, an der man sie beobachtete. Wenn auch nicht mit Gewissheit, doch mit grosser Wahrscheinlichkeit glauben wir sagen zu können, dass in unseren Fällen eine wahre und vollkommene hyaline Degeneration entstanden war.

Daraus können wir leicht den Schluss ziehen, dass die degenerativen Processe, welche sich in den Nieren der Kaninchen, denen wir Aceton verabreicht haben, entwickeln, zweifacher Art sind, und zwar sowohl hinsichtlich der Natur, als der Wichtigkeit und des Sitzes.

1) Ueber Drüsenepithelnekrosen beim Diabetes mellitus mit besonderer Berücksichtigung des diabetischen Coma. Deutsches Archiv für klinische Medicin. XXVIII. Bd. S. 143. 1881.

Digitized by Google

Die Genesis solcher Verletzungen hat aber ihre dunkle Seite, indem die Ausscheidung des Aceton durch die gewundenen Röhren wohl die schwere Alteration, die wir in denselben finden, erklärt, nicht aber die andere, welche Berührungspunkte und Aehnlichkeit mit der hyalinen Degeneration Armanni's und Ebstein's hat. Armanni und Ebstein sind der Ansicht, dass diese hyaline Degeneration durch das Eindringen von Leukocyten ins Innere der Röhren, die einem Process hyaliner Degeneration unterworfen wären, hervorgebracht sein könnte, ein Eindringen, welches im Verhältniss stünde mit einer Erweiterung der intertubulären Capillargefässe.

Wir können aber diese Erklärung nicht annehmen, da wir im Allgemeinen diese Erweiterung der Capillargefässe nicht gefunden und sogar in einem Falle, in welchem die Erweiterung vollkommen deutlich war (III. Experiment), die erwähnte Degeneration viel weniger sichtbar und weniger ausgedehnt war, als in den anderen Experimenten. — Eher dürften wir eine und die nämliche Entstehungsursache für beide Epithelläsionen annehmen, und diese wäre die Elimination des Acetons. In diesem Falle müssten wir auch eine Verschiedenheit in der chemischen und moleculären Composition jener Epithelien annehmen, welche die verschiedenen Theile der gewundenen Röhren bedecken, und welche zur Folge hätte, dass das Aceton, welches durch die Röhren eliminirt wird, ungleichartige Alterationen der verschiedenen Epithelzellen ihrer ungleichartigen Constitution entsprechend hervorrufe.

Ein anderer Befund, welcher von verschiedenen Autoren beobachtet und sowohl von Armanni als von Ebstein und von Ferraro[1]) hervorgehoben wurde, ist die Erweiterung der Bowmann'schen Kapseln und die Vergrösserung der Malpighi'schen Glomeruli. Diese letzte Beobachtung hat nicht viel Werth, da es schwer ist, zu sagen, ob ein Glomerulus an Volumen vermehrt ist oder nicht. Auch die Erweiterung der Bowmann'schen Kapsel haben wir mehrmals gefunden, und zwar als vereinzelten Fall, nicht aber als constanten Befund. Die Erweiterung der Kapsel ist für uns keine Alteration von hoher Wichtigkeit, wir sind sogar geneigt, ihr keinen Werth beizulegen, weil die Ursache, welche sie bewirkt hat, eine ganz zufällige und rein mechanische ist. Denn es ist höchst wahrscheinlich, dass die granulären Detriten, welche sich in den gewundenen Röhren infolge der Necrobiosis der Epithelien bilden, die unteren Theile der Röhren manchmal an einigen Stellen und manchmal gänzlich verstopfen.

1) Arnaldo Cantani e Pasquale Ferraro. Il Morgagni facs. I e II. Gennajo 1883.

Digitized by Google

Dadurch wird der Abfluss des Harns gehindert und eine Erweiterung des oberen Theiles der Röhren und der Bowmann'schen Kapseln hervorgebracht. Die glomerulären Schleifen und das Epithel, welches den Glomerulus bedeckt, sind vollkommen intact und beweisen durch ihre Integrität, dass die Ausscheidung der wässrigen Theile des Harns in solchen Fällen noch weiter stattfindet.

Auch die Integrität des Epithels der geraden Röhren, die wir beständig in den zahlreichen Präparaten der verschiedenen Experimente gefunden haben, ist ein sehr wichtiger Umstand, der beweist, dass der einfache Uebergang und der Contact des Acetons mit den Epithelien nicht im Stande ist, die in den gewundenen Röhren vorgefundenen Läsionen hervorzubringen.

Experimente mit Hunden.

Die nämlichen Experimente, die wir an Kaninchen angestellt haben, wurden auch an Hunden ausgeführt. Das Aceton wurde durch den Mund und in verschiedenen Dosen gegeben.

Kräftiger Hund. 15 Kilo Gewicht. Am 2. Februar wurde der Harn untersucht und es wurden keine Spuren Eiweiss gefunden. Man verabreicht ihm chemisch reines Aceton, Siedepunkt 57 °, 6 ccm per Tag auf einmal in der Milch.

11. Februar 1886. Der von diesem Hunde nach der Darreichung des Aceton ausgeschiedene Harn riecht stark nach Aceton und enthält kein Eiweiss.

18. Februar. Der Harn enthält kein Eiweiss.

19. Februar. Man verabreicht ihm 10 ccm Aceton.

3. März. Es findet sich eine geringe Quantität Eiweiss im Harn.

9. März. Grosse Quantität Eiweiss.

13. März. Der Harn enthält Eiweiss in grosser Quantität.

Der Hund befindet sich recht wohl und wird fetter. Er wird durch einen Stich in die Medulla oblongata getödtet.

Einem anderen jungen Hunde, von 9,48 Kilo Gewicht, werden am 3. März 1886 6 ccm Aceton mit Milch verabreicht. Der Harn enthält vor der Ingestion des Aceton kein Eiweiss.

8. März. Es findet sich eine sehr grosse Quantität Eiweiss im Harn.

15. März. Der Harn enthält sehr wenig Eiweiss.

Der Hund wird getödtet und die Eingeweide werden aufbewahrt. Der histologischen Untersuchung wurden die Nieren, Leber und Milz unterzogen. Diese Eingeweide wurden theils in Alkohol (36 °), theils in Müller'scher Flüssigkeit aufbewahrt.

Da die Läsionen, die man an den Eingeweiden der beiden Hunde gefunden hat, sich von einander sehr wenig unterscheiden, und zwar sowohl in Bezug ihrer Intensität, als ihrer Ausdehnung, können wir mit Ausnahme des Grades die Läsionen beider Thiere zusammen beschreiben.

Im Allgemeinen findet man eine Trübung der Epithelien der ge-

Digitized by Google

wundenen Röhren. Diese Alteration ist ganz leichter Natur, sie zeigt aber an manchen Stellen die ersten Anfänge eines Ueberganges zu bedeutend schwereren Alterationen. Man bemerkt an langen Strecken der gewundenen Röhren und des aufsteigenden Theiles der Henle'schen Schleifen (welche den functionirenden Theil der Nieren bilden) nicht nur eine Trübung, sondern auch eine Zerstörung jenes Theiles des Epithels, welcher sich in der Gegend des Lumen des Röhrchens findet. Man beobachtet aber sehr selten, dass ein solcher Zerstörungsprocess sich an der Basalportion so ausdehnt, dass er das Röhrchen von seinem Epithel gänzlich entblösst. Wie ganz natürlich, bilden sich infolge dessen im Innern des Röhrchens mehr oder weniger compacte Massen von Epitheldetritus, die die Gestalt der Granulareylinder annehmen.

An einigen Theilen der Niere lässt sich bis zu einem gewissen Grade der Process, durch welchen diese Zerstörung des oberflächlichen Theiles des Epithels zu Stande kommt, verfolgen. Einige Epithelien zeigen an dem Theile, der sich oberhalb des Kernes findet, das Protoplasma wenig granulirt, während es an der Basalportion sehr viel trüber als im normalen Zustande ist. Der oberflächliche Theil schwillt etwas auf, ragt im Lumen des Tubulus durchsichtig hervor und platzt zuletzt. Der Detritus und die protoplasmatischen Reste sammeln sich im Innern des Tubulus und bilden so die Cylinder. Die Epithelien selbst nehmen ein benagtes und gezacktes Aussehen an.

Sobald das Epithel in solchem Grade angeschwollen ist, wird die äussere Grenze des Epithels durch eine bogenförmige und dunkle Linie, die im Innern des Lumen hervorragt, bezeichnet.

Dieser Process hat beinahe eine entfernte Aehnlichkeit mit jenem, dem die Epithelien sowohl des physiologischen, als des pathologischen Verdauungstractes unterworfen sind.

Daraus erhellt, dass es sehr selten gelingt, eine vollkommene Zerstörung des Epithels zu finden, ebenso wie der Schwund der gewöhnlich gut gefärbten Kerne selten ist und sich an dem äussersten Theile der Corticalsubstanz begrenzt. Die Basalportion des Epithels erhält sich mit ihren Kernen und Stäbchen beinahe unversehrt, auch wo der oberflächliche Theil zerstört ist.

Gleich wie an den Nieren der Kaninchen, deren Veränderungen wir oben beschrieben haben, haben wir auch an denen der Hunde die Epithelien der geraden Röhren immer unversehrt gefunden, und hiermit wird bestätigt, was wir oben gesagt haben: dass das Aceton nicht an jenen Stellen, mit welchen es einfach in Berührung kommt, sondern nur an den Theilen, durch welche es ausgeschieden wird, Alterationen hervorbringt.

Wir fanden keine andere besondere Verletzung; nur in der Niere des grossen Hundes haben wir eine sehr starke Hyperämie, welche vorzüglich in der Corticalsubstanz localisirt war, beobachtet.

Daraus ersieht man, dass die Läsionen, welche durch Aceton an den Nieren der Hunde hervorgebracht wurden, nicht so schwer und tiefgreifend sind, wie die, welche man an den Nieren der Kaninchen beobachtet hat. Das kann davon abhängen, dass die Gewebe dieser Thiere einen grösseren Widerstand gegen die durch Aceton bewirkte Reizung besitzen.

Digitized by Google

Wir können uns nun die Frage stellen, welche Bedeutung diese Thatsachen in Bezug auf den Menschen haben?

Oft hat man Gelegenheit, zu beobachten, dass Fälle vorkommen, in welchen man gleichzeitig Albuminurie, Nephritis und Acetonurie findet. Auf Grund des Vorgetragenen ist es logisch, diese zwei Thatsachen in einen, obwohl nicht nothwendigen Zusammenhang zu bringen. Beim Diabetes kommt sehr häufig Albuminurie, entweder vorübergehend oder beständig, vorzüglich im letzten Stadium der schweren Form vor, wobei man gewöhnlich Aceton in sehr grosser Menge findet. So wurde auch Albuminurie, wie bekannt, sehr oft als mehr oder weniger vorübergehendes Phänomen fieberhafter Krankheiten und gastrischer Leiden bemerkt.

Wichtig ist es, dass sowohl Ebstein (l. c.), als Ferraro (l. c.) bei den Diabetikern, die sie beobachtet haben und in welchen sie die Nekrose der kleinen Kanäle beschrieben, eine schwere Acetonämie bemerkt haben. Ebstein hat Rücksicht genommen auf die grosse Wichtigkeit, die für die Pathogenese der Albuminurie das Vorhandensein toxischer Substanzen, wie Aceton, Alkohol und anderer Ausscheidungsproducte, im Blute der Diabetiker hat. Die Identität der Nierenalterationen, die Ebstein bei seinen Diabetikern mit Acetonämie gefunden hat, mit den Läsionen, die von uns bei den Versuchen mit Hunden gefunden wurden, ist ein wichtiger Beweis für die Annahme, dass in beiden Fällen das Aceton die vorzügliche Ursache derselben sei.

Man wird dagegen einwenden, dass die Dosen Aceton, die von uns verabreicht wurden, um die Albuminurie hervorzubringen, zu hoch gewesen sind, d. h. höher, als die, welche sich gewöhnlich beim Menschen bilden. Dem entgegnen wir, dass auch geringe Dosen Aceton, z. B. 2 ccm, an Kaninchen Nephritis und Albuminurie hervorrufen, und dass sehr oft beim Menschen das Aceton sich in grosser Menge bildet. Ferner muss man darauf Rücksicht nehmen, dass, obwohl die Menge Aceton bei Menschen sehr gering ist, doch die Ausscheidung dieser Substanz bei ihm beständig andauert, und dass daher der Niere zur Besserung ihres krankhaften Zustandes keine Zeit bleibt. In unseren Versuchen wurde aber das Aceton auf einmal an einem Tag gegeben und die Niere blieb nur sehr kurze Zeit unter seiner Wirkung. Ueberdies waren unsere Thiere gesund, während beim Menschen, sobald sich Aceton bildet, schon irgend ein krankhafter Process besteht, welcher mehr oder weniger im Stande ist, die Wirkungen der giftigen Substanz auf die Niere zu verstärken.

Bei den Diabetikern verursacht die vermehrte Ausscheidung des

Digitized by Google

Zuckers und der Reductionsproducte die Erkrankung der Ernährung und der Function der Niere.

Es ist bekannt, dass Ehrlich[1]) in den Nieren der Diabetiker regelmässig in wechselnder Menge Glykogen in den Epithelzellen der Harnkanälchen fand. Auf die Anwesenheit des Glykogens in den Epithelien scheint Ehrlich jenes Aussehen derselben zurückzuführen, welches Ebstein und Armanni einer hyalinen Degeneration zuschreiben. Ehrlich bezeichnet den fraglichen Zustand der Nierenzellen mit dem Namen „glykogene Degeneration", obgleich es scheint, dass er eine Glykogeninfiltration annimmt. Wegen der beschriebenen Aehnlichkeit zwischen den Veränderungen der Epithelien der gewundenen Harnkanälchen und der Schenkel der Henle'schen Schlingen an acetonisirten Kaninchen mit den von Ebstein beschriebenen Veränderungen wollen wir untersuchen, ob in den Nieren der Kaninchen die Glykogenreaction nachweisbar ist. Wenn, wie Paschutin[2]) behauptet, die Entzündungserreger die Glykogendegeneration verursachen, so hätte das Aceton auf diese Art wirken können. Deswegen haben wir etliche Nieren auf die von Ehrlich angedeutete Weise untersucht; wir achteten darauf, ob in den Epithelzellen Glykogen sich befindet und ob seine Anwesenheit durch ein besonderes Aussehen der Gewebe sich verräth.

Die Schnitte der in Alkohol aufbewahrten Nieren wurden deswegen in eine harzige, syrupöse Flüssigkeit gelegt, welcher eine geringe Menge Jodlösung beigefügt war. Dergestalt untersucht, stellten sich die Präparate mehr oder weniger gleichförmig hellgelb gefärbt dar.

Auf ähnliche Weise wurden Leberschnitte, welche denselben Thieren angehörten, vorbereitet und beobachtet.

Deutlich erschien in diesen die charakteristische dunkelgelbe Färbung des Glykogen der Leberzellen. In den Nieren hingegen fehlte diese Farbe. Es ist wahr, dass in einigen, hier und dort knäuelförmig gewundenen Harnkanälchen die Epithelzellen viel stärker als in den anderen Theilen gefärbt erschienen, aber bei aufmerksamer Beobachtung war leicht zu erkennen, dass die grössere Dicke des Schnittes die Ursache solcher dunkleren Färbung war. Und in der That war die Farbe der äusserst dünnen Schnitte ganz einförmig blassgelb, ohne irgend welche Andeutung der Färbung des Glykogens. Wenn wir die stärker gefärbten Partien mit starken Ver-

1) Zeitschr. f. klin. Med. VI. Bd. S. 46 u. 47. 1883.
2) Centralbl. f. med. Wissensch. 1884. S. 689.

Digitized by Google

grösserungen untersuchten (homogene Immersion Zeiss 1/12), gelang es nie, in denselben zu erkennen, dass die gefärbten Massen im Innern der Zellen in distincten Haufen sich fanden (wie bei Frerichs' 2. Tafel), sondern man überzeugte sich noch genauer, dass nur die Dicke des Schnittes Ursache der stärkeren Färbung war. — Ausserdem kommt es nicht selten vor, dass man in einigen Schnitten die dunklere Farbe in den Epithelien der geraden Harnkanälchen sieht. Diese Beobachtung beweist noch mehr, dass sie nicht von dem Glykogen abhängt. In der That behaupten alle Diejenigen, welche diabetische Nieren untersucht haben, einstimmig, dass die Ablagerungen des Glykogen ausschliesslich in den gewundenen Harnkanälchen und in einigen Theilen der Henle'schen Schleifen statthaben.

In den Präparaten einer Niere bemerkte man eine andere Erscheinung. Einige Glomeruli, welche sich in der Nähe der Stelle befanden, wo die Gefässe ein- und austreten, nahmen mittelst Jodlösung eine röthliche Farbe an.

Wir konnten uns davon überzeugen, dass dies davon abhängt, dass etliche Capillarschlingen beträchtliche Mengen Blut enthielten; es konnte diese Auffassung um so weniger zweifelhaft sein, als wir fortwährend eine identische Farbe in den schrägen Schnitten jener Gefässe fanden, welche Blut enthielten.

Das ist der Grund, welcher uns annehmen lässt, dass in den Nieren der acetonisirten Kaninchen kein Glykogen vorhanden ist, und dass die Epithelveränderungen nicht durch eine Glykogendegeneration verursacht werden.

Um beurtheilen zu können, ob in den durch Aceton veränderten Nieren das Glykogen sich leichter anhäuft, wenn es im Organismus schon reichlich gebildet wird, gaben wir einige Tage einem Kaninchen Aceton ein und spritzten eine halbe Stunde vor seinem Tode unter die Haut und in die Halstheile eine Glykogenlösung ein.

Bei diesem Versuche fanden wir Folgendes: In der Leber eine sehr grosse Menge Glykogen, hauptsächlich in den Zellen der Peripherie der Leberläppchen, weniger in den Zellen um die Centralvenen herum, fast gar nichts im mittleren Theile. In den Nieren aber, trotzdem die Untersuchungen mehrere Male wiederholt wurden, war es nicht möglich, Glykogen zu finden. Auch die chemische Untersuchung nach Brücke's Methode ergab ein positives Resultat für die Leber, ein negatives für die Nieren. Und doch wissen wir von Parey, Boehm und Hoffmann, dass das in die Venen injicirte Glykogen in den Urin übergeht und Glykosurie verursacht. Dieses Resultat würde mehr mit der Annahme einer Glykogendegeneration,

Digitized by Google

als einer Infiltration übereinstimmen. Die Angabe Abeles'[1]), dass in zwei schweren Fällen von Diabetes das ganze Glykogen verschwunden war, redet hingegen mehr einer Infiltration als einer Degeneration das Wort. Denn die Erzeugnisse dieser verschwinden nicht, wenn die Ursache andauernd ist. Was die Abwesenheit des Glykogens in den acetonisirten Nieren eines Kaninchens anlangt (auch in den Fällen, in welchen die Substanz im Organismus reichlich vorhanden war), sind unsere Erfahrungen mit den Meinungen Strümpell's u. A. übereinstimmend; sie sprechen für die Ansicht, dass das Glykogen in den diabetischen Nieren auf eine Umwandlung des Zuckers durch eine eigene Thätigkeit der Epithelzellen der Nieren bezogen werden müsse. Die Nieren der acetonisirten Kaninchen sind nicht den Nieren von Kaninchen gleich, die an Diabetes leiden. Das Aceton erzeugt weder Glykosurie noch die anderen Modificationen des Stoffwechsels, welche beim Diabetes bestehen. In den Nieren von Diabetikern werden die zwei Arten der von der Glykogen und der Acetonwirkung abhängigen Veränderung vereinigt und getrennt vorkommen können. In den fieberhaften und gastrischen Krankheiten, wo Acetonurie und Diaceturie ohne Glykosurie vorhanden sind, ist die Beschaffenheit der Niere denen unserer acetonisirten Kaninchen viel ähnlicher, als bei den Diabetikern.

Eine wichtige Aufgabe der Zukunft wird es sein, zu entscheiden:

1. ob die Anwesenheit des Glykogens in den Nierenepithelien (sei sie Wirkung der Degeneration, der Infiltration oder der eigenen Thätigkeit der Epithelien) Functionsstörungen der Nieren verursacht;

2. was für Nierenveränderungen bei jenen Diabetikern vorhanden sind, bei welchen Albuminurie ohne Aceton und Acetessigsäure besteht;

3. ob man in den Fällen mit Acetonurie und Diaceturie ausser den hiervon abhängigen Nierenveränderungen auch die Anwesenheit des Glykogens in den Epithelien findet.

Paralleluntersuchungen des chemischen Charakters des Harnes bei Lebzeiten und der anatomischen Veränderungen der Nieren bei der Autopsie werden allein im Stande sein, Aufklärung hierüber zu geben und die von uns angedeuteten Aufgaben zu lösen.

Unsererseits werden wir suchen zu ihrer Lösung weiter beizutragen.

Bei Diabetes und bei verschiedenen Infectionskrankheiten kommt im Harn nicht nur Aceton, sondern auch Diacetsäure vor. Diese Substanz bewirkt in manchen Dosen sehr schnell Albuminurie, wie

1) Glykogengehalt verschieden. Centralbl. f. med. Wissensch. 1885. Nr. 26.

Digitized by Google

wir selbst schon gefunden haben.[1]) Jaksch hat dieses Resultat bestätigt.[2])

Man kann vermuthen, dass die Diacetsäure die nämlichen Wirkungen auf die Nieren hat, wie Aceton und dass diese Wirkungen vereinigt ihren Einfluss geltend machen. Die Schwierigkeit, uns das Material zu verschaffen, hat uns verhindert, einen bestimmten Beweis hierfür zu liefern.

Die Leichtigkeit, mit der sich die Acetessigsäure zersetzt und Aceton giebt, giebt natürlicherweise diesem letzten Producte mehr Wichtigkeit.

In einer Reihe klinischer Beobachtungen hat Mya[3]) das Verhältniss zwischen Diaceturie und Acetonurie einerseits und Albuminurie andererseits, in was immer für einer Krankheit sie vorkommen mögen, bestätigt. Mya bemerkt ganz richtig, dass, obwohl in einigen Fällen die Nieren beim Durchgange des Acetons und der Diacetsäure durch ihre Epithelien nicht leiden, diese Thatsache dem Umstande zuzuschreiben sei, dass bei der Reizung durch ein und dasselbe chemische Agens die Organe gemäss der Verschiedenheit der individuellen Anlage verschieden angegriffen werden. Mya hat im Harne zweier Diabetiker kein Eiweiss gefunden, obwohl durch lange Zeit die Reactionen von Aceton und Diacetsäure deutlich waren. Ebenso Stadelmann, Minkowski und Wolpe in zahlreichen Fällen.

Auch an unseren Thieren haben wir einen verschiedenen Widerstand gegen die Wirkung des Acetons beobachtet. Andererseits sind wir weit entfernt, anzunehmen, dass beim Diabetes und in anderen von Diaceturie und Acetonurie begleiteten Krankheiten die Nephritis und Albuminurie einzig die oben beschriebene Genesis hätten. Obwohl der Uebergang der Diacetsäure in den Urin bei mehreren Krankheiten bestätigt ist, hat Frerichs geleugnet, dass sie unverändert abgehe, weil er sie im Harne der Hunde, denen er Diacetsäure verabreichte, nicht gefunden hat. Um sich diese verschiedenen Resultate erklären zu können, glaubt der eine von uns, auf die chemische Thatsache gestützt, dass die Diacetsäure sich sehr leicht in Gegenwart anderer stärkerer Säuren zersetzt, und auf Grund der Experimente annehmen zu können, dass der Umstand, der den Uebergang der Acetsäure in den Urin regelt, von der Reaction des Nierenparenchyms und des Urins abhängig sei. Ist nämlich diese alkalisch, neutral oder leicht sauer, so

1) Dieses Archiv. XVII. Bd. S. 218.
2) Ueber Acetonurie und Diaceturie. Berlin 1885. S. 133.
3) Rivista clinica di Bologna. 1885. pag. 935.

Digitized by Google

geht die Diacetsäure unverändert in den Harn über; ist die Reaction aber sauer, so wird sie zersetzt.

Es kann hiergegen eingewendet werden, dass man im diabetischen Harne, wenn er auch stark sauer ist, Diacetsäure findet (Mya). Das ist auch natürlicherweise möglich und der obenerwähnte Schluss darf nicht buchstäblich, sondern in seinem chemischen Ausdrucke aufgefasst werden, d. h., dass nicht alle Säuren die Diacetsäure zersetzen. Diacetsäure kann in einem durch schwache Säuren stark sauer reagirenden Urin vorkommen, weil diese schwachen Säuren unfähig sind, die Zersetzung hervorzurufen. Eben bei Diabetikern haben wir sehr häufig eine Production solcher Säuren. Es sind die gleichen Stoffwechselstörungen, welche die Production solcher Säuren und der Diacetsäure befördern.

Die Einwendung, dass die Diacetsäure oft im Harn der Diabetiker nach Fleischdiät vorkommt, ist nicht stichhaltig. Es ist zwar wahr, dass diese Diät eine sauere ist, aber sie befördert gleichzeitig, wie die Schule von Schmiedeberg und Naunyn bewiesen hat, eine reiche Ammoniakbildung, wodurch eine vollkommene Neutralisirung stattfindet. Ja, wir wissen aus den Erfahrungen von Walther-Schmiedeberg, dass die Fleischfresser zum Unterschiede von den Grasfressern die Säuren gut vertragen und nicht jene schweren Vergiftungssymptome zeigen, die man bei Kaninchen bemerkt, denen man die Alkalien durch Säurezufuhr entzieht.

Wir wollen hier keine weiteren Bemerkungen hinzufügen, die wir im Interesse des Gegenstandes machen könnten.

Wir müssen noch bemerken, dass die Thatsachen, die von uns beschrieben wurden, eine gewisse Wichtigkeit für die Lehre von der Harnausscheidung haben. In der That, die auf die gewundenen Röhren beschränkten Alterationen berechtigen zu dem Schluss, dass das Aceton nicht mit dem Wasser zusammen filtrirt, sondern im normalen Zustande von functionirendem Epithel ausgeschieden wird, und zwar wie Harnstoff, schwefelsaurer Indigo u. s. w.

Also auch der Durchgang der flüssigen und sehr diffusiblen Substanzen in den Harn geschieht, wie es scheint, durch einen wahren secretorischen Vorgang und nicht durch Filtration.

Digitized by Google

Fig. 1.

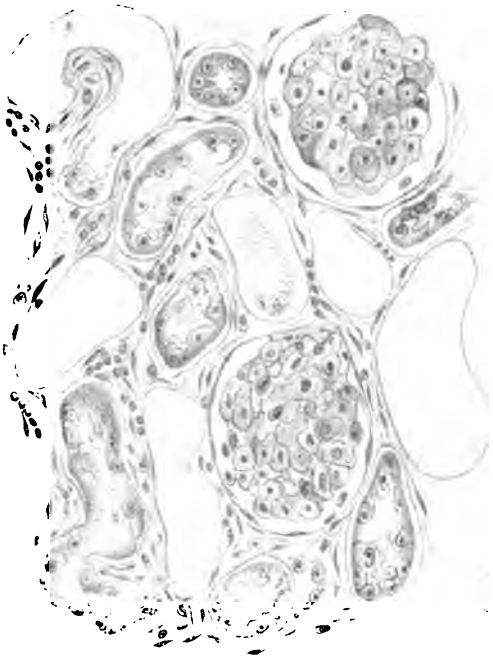


Fig. 2.

Fig. 4.

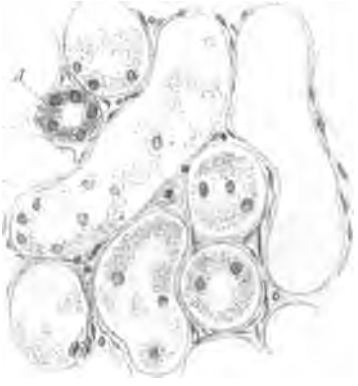


Fig. 3.

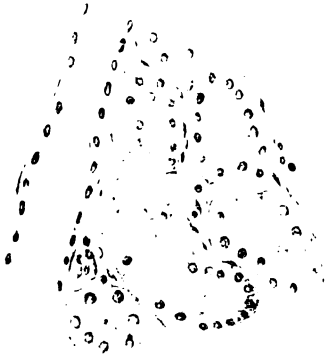
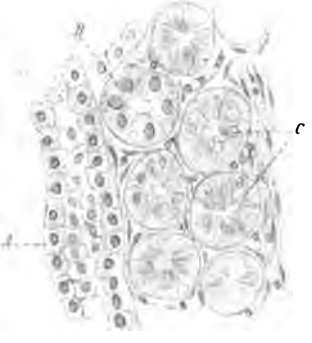


Fig. 5.



Digitized by Google

LIBRARY
OF THE
UNIVERSITY
OF
CALIFORNIA

Digitized by Google

Nachtrag.

Auf der Tafel III finden sich zwei Figuren, welche von Präparaten einer Niere stammen, die einer Frau entnommen wurde, welche im Spital zu Venedig an Coma diabeticum gestorben ist. Die Nierenalterationen sind so klar und so charakteristisch, dass man nichts Besseres wünschen kann. Sie sind vollkommen jenen Alterationen ähnlich, welche von Ebstein beschrieben wurden, und die von uns an den Nieren von Kaninchen, denen man Aceton verabreichte, gefunden wurden.

Erklärung der Abbildungen.

(Tafel III.)

Fig. 1. Coma diabeticum. Zustand der Epithelien in einem Falle von Coma diabeticum. Röhrchen, welche von der Epitheldecke vollkommen entblösst sind. Röhrchen mit Epithel in den verschiedenen Zerstörungsphasen. Normale Glomeruli mit ihrem Epithel bedeckt.

Fig. 2. Coma diabeticum. Zwei gewundene Röhren in transversalem Schnitte. Epithel in vorgeschrittenem Grade der Zerstörung.

Fig. 3. Hundeniere. Die gewundenen Röhren; an einer von diesen ist das Epithel in verschiedenen Phasen des degenerativen Zustandes und die Kerne sind ganz und gar nicht gefärbt.

Fig. 4. Niere eines Kaninchens. *A* aufsteigender Theil einer Henle'schen Schleife mit unversehrtem Epithel, sehr stark granulirt, gewundene Röhren, welche hier und da Ueberbleibsel von zerstörtem Epithel zeigen. — Man sieht aber ziemlich klar die Kerne in den granulirten Massen.

Fig. 5. Niere eines Kaninchens, welche die Grenzzone der Henle'schen Schleifen zeigt. *A* Längsschnitte einer Sammelröhre, in welcher das Epithel vollkommen unversehrt ist. *B* gewundene Röhren mit gut erhaltenem Epithel. Die Kerne sind sehr gut gefärbt. *C* Röhren, die das Epithel mit vielen Furchen haben, welche in der freien Portion sehr deutlich sind. In einigen Röhren sind die Kerne schwach, in anderen ganz und gar nicht gefärbt.

Digitized by Google

XVII.

Mittheilungen aus dem Institute für experimentelle Pathologie und Pharmakologie der Universität zu Klausenburg.

Experimentelle Beiträge zur Kenntniss der Darmbewegungen.

Von

Prof. A. Bokai.

B. Ueber die Wirkung der gesteigerten Körpertemperatur auf die Darmbewegungen.[1])

I. Es ist eine bekannte Thatsache, dass Fieberkranke zuweilen an einer sehr hartnäckigen Obstipation leiden. Ausnahmen bilden natürlich jene Kranke, bei denen der fieberhafte Zustand von einer mit Diarrhoe verbundenen Erkrankung des Darmes abhängt (z. B. Fieber bei acutem Darmkatarrh), oder bei denen die Grundkrankheit, die mit Fieber verbunden ist, auch die anatomische Erkrankung des Darmes nach sich zieht und die Erkrankung des letzteren Diarrhoe hervorruft (z. B. Tuberculose).

Die Obstipation ist ein so gewöhnliches Symptom des Fiebers, dass man es in den meisten Lehrbüchern der Pathologie als ein integrirendes Glied der Fiebersymptome erwähnt findet.

Dass die Verstopfung im Fieber von den trägen Darmbewegungen verursacht wird, ist zweifellos, was jedoch die Ursache dieser trägen Darmbewegungen ist, haben die Pathologen bisher nicht untersucht. Einige Autoren machen zwar hier und da Bemerkungen, die jedoch nicht Resultate experimenteller Forschung sind. Liebermeister schreibt z. B. Folgendes: „Die in der Regel bestehende Trägheit des Stuhlganges (bei Fiebernden) ist zum grossen Theil auf die Verminderung des Zuflusses von Nahrungsmitteln und von Verdauungsflüssigkeiten zu beziehen; vielleicht beruht sie zum Theil auch auf einem paretischen Zustande der Darmmusculatur, auf wel-

1) Die Versuche wurden im Verein mit meinem Assistenten Herrn Franz Tothmayer ausgeführt.

Digitized by Google

chen der ebenfalls bei schwerem Fieber häufig vorkommende Meteorismus hinweist."

Dasselbe schreiben auch Uhle-Wagner und Samuel in ihren Handbüchern. Cohnheim, der diesen Zustand auch erwähnt, macht noch viel kürzere Bemerkungen über die Ursachen desselben. Picot[1]) erwähnt auch die Trägheit des Stuhlganges im Fieber, kann jedoch keine Erklärung derselben geben.

Dies ist Alles, was wir bezüglich dieser Frage erwähnen können. Es war daher erwünscht, dieselbe einer experimentellen Prüfung zu unterziehen. Die diesbezüglichen Untersuchungen müssen in zwei Richtungen durchgeführt werden; erstens muss der Zustand der Innervation der Gedärme und der Zustand der Darmmusculatur während des Fiebers untersucht werden, zweitens muss man die Wirkung der Gallenbestandtheile auf die Darmbewegungen experimentell prüfen, da wir über dieses Thema noch gar nichts Positives wissen. Die Absonderung der Galle nimmt im Fieber bedeutend ab, wie wir es aus Pisenti's[2]) unlängst erschienener Arbeit ersehen können, und unter allen Verdauungssäften können wir wahrscheinlicherweise nur der Galle einen Einfluss auf die Darmbewegungen zuschreiben.

Die folgenden Untersuchungen beziehen sich nur auf den Einfluss des Fiebers und der künstlich erhöhten Körpertemperatur auf die Darminnervation und den Zustand der Darmmusculatur. Was die Wirkung der Galle auf die Darmbewegungen betrifft, so werde ich in kürzester Zeit darüber ebenfalls berichten können.

II. Darmbewegung während des Fiebers. Wir haben bei Kaninchen Fieber auf die Art hervorgerufen, dass wir ihnen den Saft von faulendem Fleisch unter die Haut spritzten. Nachdem wir uns überzeugten, dass die im Rectum gemessene Körpertemperatur erhöht war, brachten wir das Thier in ein Sanders Ezn'sches Bad. Die Temperatur des Wassers betreffend, müssen wir bemerken, dass sie, die Zehntelgrade nicht gerechnet, immer so warm war, als die erhöhte Körpertemperatur des Thieres. Die Gedärme legten wir nun im Bade bloss und beobachteten so ihre spontanen Bewegungen, sowie auch ihr Verhalten auf mechanische Reize und ihre Reaction nach der Berührung mit Kalium- oder Natriumsalzkrystallen.[3])

1) Les grandes processus morbides. Paris 1878. pag. 706.

2) Ueber die Veränderungen der Gallenabsonderung während des Fiebers. Dieses Archiv. XXI. Bd. Heft 4.

3) L. Nothnagel, l. c. im Artikel A.

Digitized by Google

Die Erfahrungen, welche wir bei dieser Gelegenheit machten, waren folgende: Bei unseren Thieren, deren Mastdarmtemperatur zwischen 39,5—40,8° C. schwankte, nahmen wir bei Einwirkung mechanischer Reize, z. B. beim Kneifen des Darmes mit einer Pincette, demnach bei milderer Einwirkung des Trauma weder locale Einschnürungen, noch weniger aber das Erscheinen einer peristaltischen Bewegung wahr, während bei nicht fiebernden Kaninchen, insbesondere dann, wenn dieselben 2 bis 3 Stunden vor dem Experimente Nahrung zu sich genommen hatten, alle jene Erscheinungen aufzutreten pflegten. *Wenn wir den Darm des fiebernden Thieres wo immer längere oder kürzere Zeit mit einem Kochsalzkrystall berührten, so kam die charakteristische, gegen den Pylorus sich erstreckende Darmcontraction nicht zu Stande, sondern nur eine geringe locale Einschnürung; diese Einschnürung kam aber auch nur dann zu Stande, wenn die Berührung mit dem Krystall längere Zeit — mehrere Secunden lang — dauerte.* Wenn wir die Gedärme, insbesondere den Dünndarm mit einem *Kalisalzkrystall* — namentlich mit *dem Krystall des chlorsauren Kaliums — berührten, kam die charakteristische starke, ringförmige Einschnürung am Berührungsort immer zu Stande.*

Wie können wir uns diese nicht zufälligen, sondern fast ausnahmslos vorkommenden Erscheinungen erklären, welche mit Ausnahme der auch bei fiebernden Thieren vorhandenen Kalireaction im Widerspruch stehen mit den Beobachtungen an gesunden Thieren? Es könnten zwei Ursachen obwalten. Die eine Ursache könnten wir darin suchen, dass beim Fieber jene Vagusfasern, welche als motorische Darmnerven betrachtet werden, in einen paretischen Zustand gerathen; die andere mögliche Ursache wäre, dass beim Fieber die im Splanchnicus verlaufenden Hemmungsfasern des Darmes in einen erhöhten Reizzustand gelangen, demzufolge sie verhindern können, dass nach mechanischen Reizen Peristaltik entstehe, und dass die charakteristische Natriumsalzcontraction deutlich erscheine. Wir können indessen nicht annehmen, dass die Darmmusculatur unserer fiebernden Kaninchen paretisch gewesen wäre, da sonst die Kalicontraction nicht so intensiv sich entwickelt hätte, wie wir es zu beobachten immer Gelegenheit hatten.

Welche Ursache nun von den genannten beiden vorlag, glaubten wir am richtigsten dadurch entscheiden zu können, dass wir die Nn. vagi des fiebernden Kaninchens noch vor dessen Einlagerung in das Bad auspräparirten, hernach die Gedärme im Sanders-Ezn'schen Bade aufdeckten, und nachdem wir uns davon überzeugt hatten, dass

Digitized by Google

die bei gesunden Thieren sonst beobachtete Reaction auf mechanische Reize und Berührung mit dem Natriumsalzkrystall nicht eintrat, reizten wir die Nn. vagi mit einem schwachen Inductionsstrom. Tritt nun auf eine solche Reizung keine Peristaltik ein, dann muss man natürlich einen Lähmungszustand der darmbewegenden Nervenfasern annehmen; stellt sich jedoch Darmbewegung ein, dann müssen die darmmotorischen Nervenfasern des Vagus und der motorische Nervenendapparat als intact betrachtet werden, und man muss dann auf den erhöhten Reizzustand, auf die gesteigerte Thätigkeit des Hemmungsapparates zurückgreifen.

Auf Reizung des N. vagus beobachteten wir nun, dass sich die peristaltische Darmbewegung prompt wie bei gesunden Thieren einstellte, wenn man jedoch die Reizung aussetzte, verschwand auch die Darmbewegung sogleich, was wir bei fieberlosen Thieren nicht zu beobachten pflegten. Bei diesen nämlich hält die Bewegung nach der Reizung des N. vagus immer noch eine gewisse Zeit lang an. Auf Berührung der Därme mit Natriumsalzkrystallen während der Dauer der Vagusreizung stellte sich die intensivste Nothnagel'sche Längscontraction ein.

Aus diesem Versuchsresultat erhellt demnach, dass die Darmfasern des N. vagus bei unseren fiebernden Thieren nicht gelähmt waren, woraus man auf eine übermässig ausgebildete Energie der Hemmungswirkung schliessen muss.

Doch gelangten wir zu diesem Schlusse nicht nur per exclusionem, sondern auch auf directem experimentellem Wege; wir zerrissen nämlich bei fiebernden Thieren beiderseits die Nn. splanchnici in der Höhe der Nebennieren und setzten demnach die Hemmungswirkung ausser Kraft, nachdem wir uns bei dem fiebernden Kaninchen davon überzeugt hatten, dass die Därme sich in Ruhe befanden, auf mechanische Reize und Natriumsalzkrystalle nicht reagirten; bei einem solchen Vorgehen trat Peristaltik auf den geringsten mechanischen Reiz auf, und berührte man irgend einen Darmtheil mit dem Natriumsalzkrystall, so trat schon nach einigen Augenblicken eine gegen den Pylorus gerichtete Längscontraction ein.

Erster Versuch. Von dem Safte faulenden Fleisches spritzten wir 1 ccm unter die Haut eines grösseren Kaninchens. Nach ungefähr 3½ Stunden stieg die Temperatur des Mastdarmes bei dem Thiere auf 40,5 ° C. Sodann präparirten wir die Nn. vagi beiderseits frei. Das Thier wurde dann in ein 40,0 ° C. warmes 0,6 proc. Kochsalzbad gebracht und seine Gedärme blossgelegt. Die Gedärme befinden sich in

Digitized by Google

vollkommener Ruhe und sind von mittlerem Blutgehalt. Auf mechanische Reize erscheint keine peristaltische Bewegung, ja selbst die locale Zusammenschnürung ist sehr gering. Mit Kochsalzkrystallen längere Zeit hindurch den Darm berührend, erhielten wir keine Längscontraction. Mit einem schwachen inducirten Strom die Nn. vagi reizend, sahen wir schon nach einigen Secunden eine geringe peristaltische Bewegung sich entwickeln, welche mit der Zeit stärker wurde. Wenn wir während der Reizung die Gedärme an irgend einem Ort mit einem Kochsalzkrystall berührten, kam die heftigste Längscontraction zu Stande.

Zweiter Versuch. Einen Tag vor dem Versuche spritzten wir einem mittelgrossen schwarzen Kaninchen 1 ccm von dem Safte sehr stark faulenden Fleisches unter die Haut. Am Tage des Versuchs, Nachmittags um 6½ Uhr, war die Temperatur des Mastdarmes 39,2° C. Das Thier brachten wir in ein 39° C. warmes Kochsalzbad und legten die Gedärme bloss. Der Darm war vollkommen ruhig und enthielt hier und da Gase. Mit einer Pincette die Gedärme irgendwo gereizt, kamen nur nach gröberen Eingriffen geringe locale Einschnürungen zu Stande, eine peristaltische Bewegung konnten wir durch mechanische Reize nicht erzielen. Mit einem Chlornatriumkrystall die Gedärme berührend, sahen wir nie eine gegen den Pylorus sich erstreckende Längscontraction auftreten, sondern nur eine locale ringförmige Einschnürung, während bei Berührung mit Krystallen von chlorsaurem Kali die Gedärme am Berührungsort immer starke locale Einschnürungen zeigten. Wurde der N. splanchnicus an beiden Seiten in der Höhe der Nebennieren zerrissen, so geriethen die Gedärme auch schon bei milden mechanischen Reizen in peristaltische Bewegung, nach Berührung mit Natriumsalzkrystallen aber zeigte sich die lebhafteste Reaction, sowohl an dem Dünn-, als auch an dem Dickdarme.

III. Darmbewegung bei künstlich erwärmten Thieren. Die nächste Frage war, ob bei fiebernden Thieren der gesteigerte Reizzustand der Darmhemmungsnerven eine Folge der von der normalen abweichenden hohen Temperatur sei, oder ob er unter dem Einflusse jener noch unbekannten Momente zu Stande kommt, die in Gemeinschaft mit anderen Fiebererscheinungen auch die Steigerung der Körperwärme nach sich ziehen, mit anderen Worten, ob wohl die gesteigerte Thätigkeit der Darmhemmungsnerven und die Steigerung der Körperwärme coordinirte Erscheinungen seien, oder ob das erstere Moment dem letzteren subordinirt ist, wie z. B. die gesteigerte Frequenz der Athmung, die parallel mit der Temperatur steigt und fällt?

Um diese Frage zu entscheiden, haben wir folgendes Verfahren eingeschlagen: In dem von Claude Bernard construirten Wärmekasten steigerten wir die Temperatur der Kaninchen auf eine höhere, als die normale ist, und zwar bei den einzelnen Versuchsthieren auf verschiedene Grade, von 39° bis 43,5° C. Die so erwärmten Thiere

Digitized by Google

lagerten wir dann in ein Sanders-Ezn'sches Kochsalzbad, dessen Temperatur ebenso hoch war, als die Rectumtemperatur des Versuchsthieres. Jetzt legten wir die Gedärme bloss und untersuchten sie in ähnlicher Weise, wie bei den fiebernden Thieren.

Das Resultat, welches wir erzielten, war ganz analog jenen Erfahrungen, die wir bezüglich fiebernder Thiere machten; doch müssen wir bemerken, dass sich dies Versuchsresultat nur auf solche Kaninchen bezieht, deren Rectumtemperatur nicht unter 39° C. und nicht über 42,5° C. betrug. Auf schwächere mechanische Reize trat also keine peristaltische Bewegung ein, sowie auch nach der Berührung des Darmes mit einem Natriumsalzkrystall keine gegen den Pylorus sich erstreckende Längscontraction zu Stande kam, während die Kaliumcontraction überall stark ausgeprägt erschien. Wenn wir die Nn. vagi mit einem schwachen Inductionsstrom reizten, entwickelte sich eine regelrechte Peristaltik (Versuch 12 und 13), wenn wir den N. splanchnicus beiderseits zerrissen, stellte sich auch schon nach geringen mechanischen Reizen peristaltische Bewegung ein und die Natriumcontraction war überall intensiv und auf eine lange Darmstrecke ausgebreitet (Versuch 3; 7, 8, 9).

Aus allen diesen Versuchsresultaten müssen wir folgern, dass bei fiebernden Thieren die Darmträgheit, die zufolge des erhöhten Reizzustandes der Darmhemmungsnerven besteht, von der erhöhten Temperatur abhängt, demnach eine subordinirte Erscheinung derselben ist.

Als bereits diese Experimente ausgeführt und wir zu dem oben angegebenen Schlusse gelangt waren, fiel uns ein Versuchsfehler auf, der in Folgendem bestand: Nach dem Durchschneiden des N. splanchnicus, d. i. nach Lähmung desselben, stellt sich bekanntlich Lähmung der Darmgefässe ein, der Darm wird dadurch hochgradig hyperämisch. Es fragte sich nun, ob nicht die hochgradige Hyperämie die Ursache dessen sei, dass nach Zerstörung des N. splanchnicus die früher so trägen Därme auf traumatische Reize, Natriumsalz, so sensibel geworden sind? In diesem Falle liesse sich freilich der obige Schluss weniger apodiktisch behaupten.

Um diese Frage ins Reine zu bringen, nahmen wir die hypodermatische Injection von grösseren Dosen Morphin. hydrochlor. zu Hülfe. Nothnagel überzeugte sich nämlich davon, dass kleine Dosen Morphin Kaninchen subcutan injicirt (nach unseren Erfahrungen 0,01 bis 0,03 g Morphin. hydrochl.) den Darmhemmungsnerv reizten, grosse Dosen hingegen (nach unseren Beobachtungen von über 0,04 g Morph. hydrochl.) denselben lähmten; auch fanden wir, dass nach 0,04

Digitized by Google

bis 0,05 g Morph. hydrochl. im Verhalten der Darmgefässe gar keine Aenderung eintritt. Die eingeführten grossen Morphindosen lähmen demnach nicht sämmtliche im Splanchnicus verlaufende Nervenfasern, sondern blos die die Darmbewegungen hemmenden. Wir fanden demnach im Morphium ein Gift, das jegliche Zweifel bezüglich der Correctheit des obigen Schlusses zerstreuen kann.

Nachdem wir die erwärmten Thiere in das warme Kochsalzbad eingelagert hatten, legten wir deren Gedärme bloss und überzeugten uns von der Trägheit der Bewegungen. Nun spritzten wir unter die Haut des Versuchsthieres 0,04 g salzsaures Morphin in wässriger Lösung. Nach 4—5 Minuten beobachteten wir, dass auf Berührung der Därme mit dem Natriumsalzkrystall schon geringe und unvollkommene Längscontractionen auftreten; eine Minute später werden auf Berührung diese Einschnürungen energischer und erstrecken sich auf ein längeres Darmstück; in der 7.—8. Minute ziehen sich 10—12 cm lange Darmschlingen nach der Berührung mit dem Kochsalzkrystall krampfhaft zu einem Strange zusammen, und schon durch geringe mechanische Reize wird eine rapide peristaltische Bewegung der Gedärme ausgelöst, während alle diese Erscheinungen vor der Morphiuminjection nicht zu beobachten waren.

So schwanden alle unsere Zweifel bezüglich der Richtigkeit unserer Schlüsse, und wir müssen sie um so mehr aufrecht erhalten, als spätere Versuche bestätigten, dass bei Thieren, welche infolge putrider Vergiftung fieberten, mit Morphin dasselbe hervorgerufen werden kann, was wir bei künstlich erwärmten Thieren eben beschrieben haben.

Dritter Versuch. Die Temperatur eines grauen Kaninchens erhöhten wir im Wärmekasten auf 39° C. Die Temperatur des Kochsalzbades, unter welchem wir die Bauchwand öffneten, war 39° C.; die Gedärme in vollkommener Ruhe; geringe Hyperämie. Auf mechanische Reize (z. B. Kneifen mit einer Pincette) erfolgt keine oder nur eine sehr geringe Contraction. Die Berührung mit einem Kochsalzkrystall erzeugt nur eine locale ringförmige Zusammenschnürung, wie die mit einem Kaliumchloratkrystall, nur ist die Einschnürung etwas schwächer.

Wird der linke N. splanchnicus zerrissen, so zeigen die Gedärme, nach Berührung mit dem Kochsalzkrystall, die Nothnagel'sche Natriumcontraction lebhaft und schnell.

Vierter Versuch. Wir erhöhten die Temperatur eines jungen Kaninchens in dem Wärmekasten auf 39° C. Temperatur des Kochsalzbades 39° C. Gedärme aufgedeckt; vollständige Ruhe des Darmes. Auf mechanische Reize zeigt sich nur eine sehr geringe Reaction. Sowohl der Dünn-, als auch der Dickdarm zeigen, mit einem Kochsalzkrystall

Digitized by Google

berührt, nur eine sehr mässige Längscontraction, aber auch nur dann, wenn die Berührung mit dem Krystalle längere Zeit dauerte. Auf die Berührung mit einem Kalium-chloricum-Krystall erfolgt die charakteristische ringförmige Einschnürung.

Wenn wir 4 cg salzsaures Morphin unter die Haut des Thieres spritzten, geriethen sowohl der Dünn-, als auch der Dickdarm nach einigen Minuten auf mechanische Reize in eine lebhafte peristaltische Bewegung, und wenn wir jetzt entweder den Dünndarm oder den Dickdarm mit Natriumsalz berührten, so sahen wir immer eine starke und schnell sich entwickelnde und gegen den Pylorus sich erstreckende Längscontraction.

Fünfter Versuch. Die Temperatur eines jungen Kaninchens wird in dem Wärmekasten auf 39,5° C. erhöht. Das Thier wird in ein 39° C. warmes Kochsalzbad gebracht und die Bauchhöhle geöffnet. Die Gedärme sind voll Chymus und der Dünndarm zeigt eine mässige Pendelbewegung; Gedärme etwas hyperämisch. Der Darm mit einem Kochsalzkrystall berührt, zeigt sowohl an dem Dünn-, als auch an dem Dickdarme eine mässige locale ringförmige Einschnürung, welche sich in nichts unterscheidet von der Kalisalzcontraction. Hiernach spritzten wir unter die Haut des Thieres 0,04 g salzsaures Morphin. Die Betäubung tritt schon nach einigen Minuten ein. Wenn wir den Dünndarm oder den Dickdarm in diesem Zustand mit einem Kochsalzkrystall berührten, sahen wir sofort die charakteristische Natriumcontraction auftreten.

Sechster Versuch. Die Körpertemperatur eines mittelgrossen Kaninchens erhöhten wir im Wärmekasten auf 39,5° C. Die Bauchwand wird in einem 39° C. warmen Kochsalzbade eröffnet. Die Gedärme befinden sich in vollkommener Ruhe. Der Dünn- und Dickdarm zeigen nach Berührung mit einem Kochsalzkrystall eine geringe locale ringförmige Einschnürung. Dem Thiere wird nun 0,04 g salzsaures Morphin unter die Haut gespritzt; die Gedärme zeigen schon nach einigen Minuten, wenn man sie mit einem Kochsalzkrystall betupft, eine intensive und plötzlich eintretende Längscontraction. Auf Einwirkung des Kalisalzes ist die charakteristische ringförmige Contraction sowohl vor, wie nach der Morphineinspritzung von gewohnter Intensität.

Siebenter Versuch. Die Körpertemperatur eines grossen Kaninchens wird auf 40° C. im Wärmekasten erhöht. Die Athem- und Herzfrequenz sind beschleunigt. Das Thier wird in ein 40° C. warmes Kochsalzbad gebracht, dann die Bauchwand geöffnet; die Gedärme sind vollkommen ruhig, etwas hyperämisch, hier und da mit Gasen mässig gefüllt. Auf mechanische Reize reagiren die Gedärme nur in geringem Maasse, diese Reaction äussert sich auch nur in einer localen Einschnürung am Orte der Einwirkung. Die Gedärme mit einem Kochsalzkrystall berührt, zeigen zwar eine Contraction, aber nur eine rein locale, also nicht die gewöhnliche. Der Dickdarm zeigt auch diese Contraction kaum. Die Gedärme mit einem Kaliumsalzkrystall berührt, reagiren in der gewöhnlichen Weise, den Dickdarm ausgenommen, welcher diese Reaction kaum giebt.

Nach dem Zerreissen des linken N. splanchnicus trat bei Berührung des Darmes mit Natriumsalz eine sehr intensive Längscontraction ein,

Digitized by Google

welche schneller und intensiver erschien, als auch der rechte N. splanchnicus zerrissen wurde, insbesondere trat jene Reaction an dem Blinddarme in dem Maasse auf, dass sich beinahe der ganze genannte Darmtheil contrahirte, wenn derselbe an einigen Stellen mit einem Kochsalzkrystall berührt wurde.

Achter Versuch. Wir erhöhten die Temperatur eines Kaninchens im Wärmekasten auf 40,5 ° C.; dann wurde das Thier in ein 40,0 ° C. warmes Kochsalzbad gebracht und die Bauchwand geöffnet. Die Gedärme sind stark hyperämisch. Ein Theil des Dünndarmes ist durch Gase etwas aufgebläht. Der Dünn- und Dickdarm sind vollkommen ruhig. Auch auf einen stärkeren mechanischen Reiz entsteht keine peristaltische Bewegung, sondern blos eine locale ringförmige Einschnürung. Die Gedärme mit einem Kochsalzkrystall berührt, zeigen an keinem Punkte die charakteristische Reaction, es entsteht blos an der Berührungsstelle eine geringe Einschnürung. Auf Berührung mit Kalisalz erscheint die gewohnte Reaction überall. Wir durchschneiden den N. splanchnicus auf beiden Seiten und die Natriumreaction erscheint überall schnell und kräftig.

Neunter Versuch. Wir erhöhten die Temperatur eines grossen Kaninchens in dem Wärmekasten auf 41,0 ° C. Die Gedärme wurden in einem 40,0 ° C. warmen Kochsalzbade blossgelegt und in vollständiger Ruhe gefunden. Auf mechanische Reize erfolgt keine Darmbewegung. Mit Natriumsalz tritt die charakteristische Reaction nicht auf, sondern blos eine geringe locale Einschnürung. Wir zerreissen den N. splanchnicus an beiden Seiten; nach der Berührung des Dünndarmes mit einem Kochsalzkrystall sehen wir nach kaum 1—2 Secunden eine 8—12 cm lange Darmpartie sich stark zusammenschnüren. Die Natriumsalzreaction des Dickdarmes erscheint etwas später.

Zehnter Versuch. Die Temperatur eines grossen Kaninchens erhöhten wir im Wärmekasten auf 41,0 ° C. Die Bauchwand wird in einem 40,0 ° C. warmen Kochsalzbad eröffnet; die Gedärme fanden wir in einer sehr mässigen Pendelbewegung. Nach Berührung mit Natriumsalz ist an der Berührungsstelle nur eine mässige locale ringförmige Contraction wahrnehmbar. Wir spritzten unter die Haut des Thieres 0,04 g salzsaures Morphin. Nach einigen Minuten Betäubung des Thieres. Wenn wir jetzt den Darmtractus irgendwo mit Natriumsalz berührten, kam eine sehr lebhafte, gegen den Pylorus gerichtete Längscontraction zum Vorschein.

Elfter Versuch. Wir erhöhten in dem Wärmekasten die Temperatur eines grossen Kaninchens auf 41,3 ° C. Die Bauchwand wurde in einem 41,0 ° C. warmen Kochsalzbade geöffnet; die Gedärme sind ruhig. Auf die Wirkung des Natriumsalzkrystalles entwickelt sich am Dünn- und Dickdarme eine geringere locale Einschnürung. Nach subcutaner Injection von 0,04 g salzsaurem Morphin entwickelt sich nach einigen Minuten auf Berührung der Gedärme mit dem Natriumsalzkrystall die charakteristische Längscontraction.

Zwölfter Versuch. Die Temperatur eines mittelgrossen Kaninchens erhöhten wir im Wärmekasten auf 41,0 ° C. In einem 41,0 ° C. warmen Kocksalzbade wurden die Gedärme blossgelegt. Die Gedärme

Digitized by Google

sind vollkommen ruhig, hier und da von Gasen aufgebläht. Mechanische Reize verursachten nur geringe locale Einschnürungen. Die Berührung der Gedärme mit einem Natriumsalzkrystall bringt weder am Dünn-, noch am Dickdarm Längscontraction hervor. Wenn wir jetzt den N. vagus reizten, entstand eine geringe peristaltische Bewegung; wenn wir während der Vagusreizung die Gedärme mit Natriumsalzkrystallen berührten, so erschien eine recht kräftige Natriumreaction.

Dreizehnter Versuch. Die Temperatur eines mittelgrossen Kaninchens wird im Wärmekasten auf 41,7° C. erhöht. Die Gedärme werden in einem 41,0° C. warmen Kochsalzbad blossgelegt. Der Darm ist vollkommen ruhig. Auf mechanische Reize entstehen ringförmige Einschnürungen am Einwirkungsorte. Natriumsalz ruft eine geringe locale Einschnürung hervor.

Wenn wir den schon früher blossgelegten N. vagus mit einem schwachen Inductionsstrom reizten, entstand eine ziemlich starke peristaltische Bewegung. Während der Dauer der Reizung sahen wir bei der Berührung mit dem Kochsalzkrystall eine sogleich auftretende, sehr heftige und ausgedehnte (10—15 cm) krampfhafte Längscontraction auftreten.

Vierzehnter Versuch. Ein junges Kaninchen wurde auf die im zweiten Versuche angegebene Art mit putridem Stoff vergiftet. Die Temperatur des Thieres, als wir dasselbe dem Versuche unterwarfen, war 40,2° C. Das Thier wurde in ein 40,0° C. warmes Kochsalzbad gelagert und die Bauchwand geschlitzt. Wenn wir jetzt den Darm entweder mechanisch oder mit einem Natriumsalzkrystall reizten, so trat die gewohnte Reaction nicht auf. Unter die Haut des Thieres 0,04 g Morphium hydrochloricum gespritzt und die Gedärme nach einigen Minuten mit einem Natriumsalzkrystall berührt, entwickelte sich die intensivste Längscontraction.

IV. Darmbewegungen bei hyperpyretischer Körpertemperatur. Oben ist bereits erwähnt, dass wir bei Thieren, welche erwärmt wurden, den erhöhten Reizzustand der Darmhemmungsnerven nur dann auftreten sahen, wenn die Mastdarmtemperatur der Thiere sich nicht über 42,5° C. erhob. Wir machten nämlich die überraschende, aber leicht zu erklärende Erfahrung, und zwar ohne Ausnahme, dass, wenn die Mastdarmtemperatur unserer Thiere den eben bezeichneten Grad erreichte, die Gedärme, mit einer Pincette berührt, nur eine sehr geringe Reaction in Gestalt pendelartiger Darmbewegungen zeigten, und wenn wir die Gedärme mit dem Kochsalzkrystall berührten, trat schon eine schwache, gegen den Pylorus gerichtete Längscontraction auf. Die Gedärme waren sonst bei ihrer Blosslegung beinahe überall in Ruhe (s. Versuch 15, 16 und 17).

Wenn die Temperatur der Thiere 43° C. erreichte, so fanden wir in dem Wärmekasten immer einen dünneren, manchmal breiigen Koth, und wenn wir die Gedärme dieser Thiere in einem 43° C. warmen

Digitized by Google

Kochsalzbade blosslegten, so befanden sie sich in sehr lebhafter, oft stürmischer, rollender Bewegung, die auf traumatische Reize nur noch turbulenter wurde. Auf Berührung mit einem Kochsalzkrystall zog sich der Darm gegen den Pylorus hin in der Ausdehnung von 10 bis 12 cm zu einem festen Strang zusammen (s. Versuch 18, 19, 20); auf Berührung mit einem Kaliumsalzkrystall wich der Charakter der Reaction des Darmes bei Körpertemperaturen von 42,5 — 43° C. nach keiner Richtung hin vom normalen ab.

Zerrissen wir bei Thieren, welche auf 42,5 — 42,8° C. erwärmt waren, den N. splanchnicus beiderseits, so wurde die früher durch den Kochsalzkrystall ausgelöste Contraction an Ausdehnung und Energie nur noch intensiver. Geschah die Splanchnicusdurchschneidung an Thieren, welche auf 43° C. und höher erwärmt waren, so konnten wir zwischen den durch Kochsalzkrystalle hervorgerufenen Contractionen vor und nach der Durchschneidung des Nerven keinen Unterschied wahrnehmen.

Alles dies geschah mit einer solchen Präcision, dass wir das Versuchsresultat stets vorhersagen konnten, ohne auch nur einmal desavouirt zu werden.

Die Erklärung dieser Versuchsresultate ist eine höchst einfache. Steigerten wir die Körperwärme des Thieres mässig, dann wurden die die Darmbewegungen hemmenden Nerven gereizt, sowie sie durch kleine Dosen Morphin gereizt werden. Steigerten wir die Blutwärme noch höher, dann erreichten wir durch physikalischen Nervenreiz dasselbe, was sich nach anderen Nervenreizen einzustellen pflegt, wenn man dieselben steigert, oder lange auf den Nerven einwirken lässt; die Darmhemmungsnerven erschöpfen sich, werden paretisch, gerade so, wie dies Nothnagel nach grossen Morphindosen beobachtete. Die Analogie zwischen der Wirkung der Körperwärme und der des Morphins auf den Darmhemmungsnerv erhält sich aber bis in die feinsten Nuançen. Nothnagel fand nämlich eine Durchschnittsdose Morphin, bei deren Einwirkung auf das Thier die Natriumcontraction ebenso energisch war, als zur Zeit, wo das Thier noch kein Morphin bekam, während er bei demselben Thier auf kleinere Dosen dieses Alkaloids die Natriumcontraction nicht auslösen konnte. Diese, wenn wir sagen dürfen, Mitteldose der Körperwärme fanden wir zwischen 42,5—42,8° C.; steigerten wir dieselbe nur um ein Geringes, so stellte sich die Parese des Darmhemmungsnerven augenfällig ein.

Als Belege dieser Auseinandersetzungen sollen hier die folgenden Versuchsprotokolle aufgeführt werden:

Digitized by Google

Fünfzehnter Versuch. Mit Hülfe des Wärmekastens erhöhten wir die Temperatur eines grossen französischen Kaninchens auf 42,5° C. Die Athembewegungen und die Herzthätigkeit sind so beschleunigt, dass man sie kaum zu zählen vermag; das Thier liegt auf der Seite. In einem 41,0° C. warmen Kochsalzbad werden die Gedärme blossgelegt, dieselben sind hyperämisch und mit Gasen gefüllt. Auf mechanische Reize zeigt sich eine mittelmässig kräftige Reaction. Am Dünndarm erscheint bei Berührung mit einem Kochsalzkrystall eine lebhafte, gegen den Pylorus gerichtete Längscontraction; am Dickdarm erscheint ebenfalls die Natriumcontraction, jedoch etwas schwächer.

Als wir den N. splanchnicus auf beiden Seiten zerrissen, kamen nach der Berührung mit Natriumsalz die Contractionen noch heftiger und überall mit gleicher Intensität zum Vorschein.

Sechzehnter Versuch. Wir brachten die Temperatur eines grösseren Kaninchens im Wärmekasten auf 42,5° C. Bei Eröffnung der Bauchwand unter einem 40° C. warmen Kochsalzbad zeigen die Gedärme eine geringe peristaltische Bewegung; geringe Hyperämie. Mit einem Kochsalzkrystall die Gedärme berührt, sahen wir eine kräftig und schnell sich entwickelnde, gegen den Pylorus gerichtete Längscontraction zu Stande kommen, deren Intensität und Ausdehnung auch dann nicht bedeutender waren, als die Nn. splanchnici durchgeschnitten wurden.

Siebenzehnter Versuch. Die Temperatur eines grossen Kaninchens wird im Wärmekasten auf 42,8° C. erhöht und die Gedärme in einem 42,0° C. warmen Kochsalzbade blossgelegt. Die Gedärme sind ruhig, etwas mehr hyperämisch, hier und da von Gasen aufgebläht. Bei Berührung mit einem Natriumsalzkrystalle erscheint eine starke charakteristische Längscontraction, die sich auf eine 3—6 cm lange Darmpartie erstreckt; am Dickdarm ist die Wirkung nicht so bedeutend.

Wenn wir die Nn. splanchnici durchschneiden, so entwickelt sich nach Berührung des Darmes mit dem Natriumsalzkrystall an dem Dünndarme eine noch intensivere und schnellere Reaction als zuvor, welche sich an manchen Stellen auch auf eine 6 — 12 cm lange Darmpartie erstreckt. Auch am Dickdarm ist die Natriumwirkung eine lebhaftere, als sie früher war; dasselbe erfahren wir auch betreffend des Mastdarmes. Die auf die Berührung mit dem Kaliumkrystall eingetretene locale ringförmige Einschnürung schien sowohl vor, als nach dem Durchschneiden des N. splanchnicus von gleicher Intensität zu sein.

Achtzehnter Versuch. Die Temperatur eines grösseren Kaninchens erhöhten wir im Wärmekasten auf 43,0° C. und legten die Gedärme in einem gleich warmen Kochsalzbade bloss. Bei Berührung des Darmes mit Natriumsalzkrystallen erschienen heftige Längscontractionen, welche auch nach der Zerstörung des N. splanchnicus auf beiden Seiten nicht kräftiger und ausgedehnter wurden.

Neunzehnter Versuch. In dem Wärmekasten wird die Temperatur eines grossen weissen Kaninchens auf 43,3° C. erhöht. Das Athmen ist ungemein beschleunigt, ebenso die Herzthätigkeit. Der Bauch ist aufgetrieben; das Thier entleerte in dem Wärmekasten ungemein viel weichen Koth, ebenso auch Urin, der aber Albumin nicht enthielt. Das Thier liegt ausgestreckt auf der Seite und ist nicht im Stande, sich auf den

Digitized by Google

Füssen zu erhalten. Es wurde nun mit möglichster Schnelle auf das Brett gebunden und in ein 0,6 proc. und 41,0° C. warmes Kochsalzbad gebracht, unter welchem die Bauchwand aufgeschlitzt wurde. Der Dünn- und Dickdarm ist von Gasen stark aufgebläht, insbesondere der Dickdarm und Blinddarm. Diese letzteren sind stark hyperämisch, ersterer weniger. Sämmtliche Gedärme befinden sich in einer heftigen Bewegung. Die Bewegung des Dünndarmes ist eine rollende, die des Dickdarmes eine peristaltische. Das Rectum ist mit weicherem Kothe als gewöhnlich gefüllt. Die Gedärme ziehen sich nach der Berührung mit einem Kochsalzkrystall auf einer langen, gegen den Pylorus gerichteten Strecke (10—12 cm) zusammen, und in dieser Hinsicht ist zwischen dem Dünn-, Dick- und Mastdarm kein Unterschied. Die Kaliumreaction ist eine ähnliche, wie bei Thieren mit normaler Temperatur.

Als wir den N. splanchnicus an beiden Seiten durchrissen, war in der Schnelligkeit und Intensität der Natriumcontraction keine Aenderung wahrnehmbar.

Zwanzigster Versuch. Die Temperatur eines grossen grauen Kaninchens erhöhten wir im Wärmekasten auf 43,5° C. Das Athmen des Thieres wurde ungemein beschleunigt, ebenso die Herzthätigkeit. Starke Salivation, Diarrhoe, Schwitzen und öfteres Uriniren. Bei Eröffnung der Bauchwand in einem 43° C. warmen Kochsalzbade zeigen sich die Gedärme hyperämisch und aufgebläht. Auf mechanische Reize ist die Reaction sehr heftig. Das Thier ist sonst stark hyperästhetisch. Die Gedärme, mit einem Natriumsalzkrystall berührt, zeigen die charakteristische Contraction überall sehr schnell und intensiv, mit Ausnahme des Coecums; die Kaliumcontraction ist wie bei normaler Temperatur.

Beiderseitige Durchschneidung des N. splanchnicus bewirkt keine Zunahme der Natriumcontraction.

Versuchsresultate.

1. Die bei fiebernden Kranken als gewöhnliches Symptom vorhandene Obstipation ist wohl auch eine Folge der verminderten Nahrungsaufnahme, erklärt sich jedoch vornehmlich daraus, dass sich die die Darmbewegung hemmenden Nerven während des Fiebers in erhöhtem Reizzustande befinden.

2. Der gesteigerte Reizzustand der die Darmbewegung hemmenden Nerven während des Fiebers hängt mit der Steigerung der Körperwärme zusammen und ist eine Folge derselben.

3. Beträgt die Rectumtemperatur bei künstlich erwärmten Kaninchen über 39° C. doch unter 42,5° C., so lässt sich der Reizzustand der die Darmbewegung hemmenden Nerven stets nachweisen und durch die subcutane Injection von 0,04—0,05 g salzsauren Morphins stets sistiren.

4. Eine hyperpyretische, 42,5° C. übersteigende Körpertemperatur führt Parese der die Darmbewegung hemmenden Nerven herbei.

Digitized by Google

XVIII.

Die chronische Vergiftung mit Toluylendiamin.

Weitere Beiträge zur Lehre vom Icterus.

Von

E. Stadelmann.

Seit meinen experimentellen Untersuchungen über den Icterus, in welchen ich verschiedene wichtige Fragen der Lehre vom Icterus zu lösen und besonders die Unhaltbarkeit der so sehr verbreiteten Lehre eines „hämatogenen Icterus" nachzuweisen suchte, d. h. eines Icterus, der zu Stande kommt ohne Vermittelung der Leber, sind verschiedene, theils recht bedeutende Arbeiten über dasselbe Thema erschienen, in welchen auch eine Reihe der von mir angestellten Experimente als nicht beweiskräftig angezweifelt wird, in welchen verschiedene von mir aufgefundene Thatsachen als unrichtig bezeichnet werden und die mich zwingen, gegenüber den neu ausgesprochenen Ansichten und neuen Befunden endlich auch Stellung zu nehmen.

Da sind nun zuerst die Arbeiten von Afanassiew zu nennen, der Nachuntersuchungen über die Wirkung des Toluylendiamin auf den Thierkörper anstellte und dabei zu Ansichten gelangte, die den von mir früher ausgesprochenen nach vielen Richtungen hin entgegenstehen und die ich theilweise als unrichtig bezeichnen muss. Schon lange beabsichtigte ich, eine grosse Reihe von Missverständnissen, die sich bei Afanassiew in Bezug auf meine früheren Arbeiten finden, richtig zu stellen, doch wollte ich dies erst an der Hand ausführlicherer, weiterer Untersuchungen thun; zugleich erschien es mir wichtig, nachdem die acute Vergiftung mit Toluylendiamin so interessante Aufschlüsse ergeben hatte, auch die chronische Vergiftung mit derselben Substanz zu studiren, vorzüglich um die anatomischen Veränderungen nach derselben in den verschiedenen Organen kennen zu lernen.

Digitized by Google

Ich hatte damals, um ganz kurz die Resultate meiner früheren Untersuchungen[1]) zu resumiren, gefunden, dass der Icterus, welcher nach acuter Vergiftung mit Toluylendiamin bei Hunden und Katzen auftritt, ein hepatogener ist, dass sich unter dem Einfluss dieses Giftes eine sehr erhebliche Veränderung der Galle einstellt, dass dieselbe sehr zähe und dickflüssig wird, später viel Schleim enthält, dass sich in dem ersten Stadium der Vergiftung eine sehr starke Vermehrung des Gallenfarbstoffs in der Galle nachweisen lässt, die quantitativ bestimmt wurde, während in dem zweiten Stadium die Galle ganz schleimig und farblos wird, der Gallenfarbstoffgehalt derselben sich sehr erheblich vermindert. Auch dadurch, dass sich Gallensäuren in bedeutender Menge im Urin nachweisen liessen, wurde bewiesen, dass es sich um einen Resorptionsicterus, um einen hepatogenen Icterus handelte. Im Urin fand sich Hämoglobin, Eiweiss, Gallenfarbstoff, Gallensäuren, rothe Blutkörperchen und deren Zerfallsproducte; in seltenen Fällen bei Hunden, regelmässig, und zwar in enormem Grade, bei Katzen trat Hämoglobinurie nach der Application des Toluylendiamin auf. Bei Kaninchen beobachtete ich ausnahmsweise Hämoglobinurie, als hervorstechendstes Symptom sehr starke Anämie, während Icterus nur mit Mühe zu constatiren war. Die drei untersuchten Thierarten verhielten sich demgemäss gegen die Wirkung des Toluylendiamin vollkommen verschieden, so verschieden, dass ich eine einheitliche Erklärung aller Thatsachen nicht anzugeben vermochte.

Bei Hunden tritt unzweifelhafter Resorptionsicterus mit mässigem Befunde von Zerfallsproducten der rothen Blutkörperchen im Urin auf, bei den Katzen enorme Hämoglobinurie und geringer Icterus, bei den Kaninchen Anämie und spurweiser Icterus. Und zwar bleiben die Folgeerscheinungen dieselben, sei es, dass man das Toluylendiamin den Thieren in die Blutbahn direct injicirt oder per os oder subcutan beibringt.

Ich glaubte damals, überzeugt davon, dass das Toluylendiamin keine die Blutkörperchen auflösende Kraft besitze, alle diese Thatsachen am besten in der Weise vereinigen zu können, dass ich annahm, die mit dem Gallenfarbstoffe zusammen resorbirten Gallensäuren circulirten in der Menge in der Blutbahn, dass sie im Stande seien, ihre bekannte deletäre Wirkung auf die rothen Blutkörperchen auszuüben. Ich wurde zu dieser Erklärung auch durch den Umstand geführt, dass sich in einzelnen Fällen bei den Katzen der Icterus

1) Dieses Archiv. XIV. u. XV. Bd.

Digitized by Google

schon vor der bei dieser Thierart so vorwiegenden Hämoglobinurie nachweisen liess, und ich nahm daher an, dass das Blut der Katzen besonders empfindlich gegen die Einwirkung der Gallensäuren sei, wenngleich nach der Richtung hin angestellte Experimente nicht für die obige Annahme sprachen, indem ich Katzen eine grosse Menge von Gallensäuren direct ins Blut injiciren konnte, ohne dass darnach Hämoglobinurie auftrat. Die von mir nachgewiesene Polycholie führte ich auf eine specifische Wirkung des Toluylendiamin auf die Leberzellen zurück, das dieselben durch Vermittlung der Gefässe oder Nerven zu grösserer Thätigkeit in Bezug auf die Gallenproduction anregte.

Diese meine Erklärungen haben sich nun grossentheils als falsch erwiesen. Es gelang Afanassiew[1]), im Gegensatz zu mir nachzuweisen, dass das Toluylendiamin die Blutkörperchen zerstört, die Zerfallsproducte, den aufgelösten Blutfarbstoff derselben der Leber zugeführt, dieselbe dadurch zu stärkerer Bilirubinbildung und Ausscheidung veranlasst, wie ich dies schon vorher als Erfolg der Arsenwasserstoffinhalation[2]) nachgewiesen hatte. Ich habe die Versuche mit Einwirkung einer Lösung von Toluylendiamin auf Blut ausserhalb des Thierkörpers, bei welchen Afanassiew andere Resultate als ich selbst erhielt, nicht wiederholt, weil ich auf dieselben keinen Werth lege. Die von Afanassiew angegebenen Befunde bei Thieren, denen man Toluylendiamin in irgend welcher Weise beigebracht hat, sind beweisend genug, und ich werde in den späteren Experimenten noch einige andere erwähnen, welche die Ansicht jenes Autors bestätigen. Auf diese Weise ist ja nun eine vollkommene Erklärung aller von mir aufgefundenen Thatsachen gegeben.

Das Toluylendiamin löst die Blutkörperchen auf, der circulirende freie Blutfarbstoff wird theilweise in der Leber zu Gallenfarbstoff verarbeitet, zugleich erleidet die Galle bestimmte Veränderungen, auf die ich später noch ausführlicher zurückkommen werde, der Rest des Blutfarbstoffes wird in den übrigen Organen des Körpers weiter oxydirt und als Nährmaterial verwerthet, der Ueberschuss wird durch die Nieren mit dem Harn entfernt. Die Zerfallsproducte der rothen Blutkörperchen werden in der Leber, Milz und Knochenmark zurückgehalten, ein Theil derselben geht gleich dem Hämoglobin in den Urin über und lässt sich dort nachweisen. Ob bei den verschiedenen Thierarten der Icterus oder die Hämoglobinurie überwiegt, das wird von verschiedenen Umständen in ihrer ganzen Organisation abhängen.

1) Pflüger's Archiv. XXX. Bd.; Zeitschr. für klinische Medicin. VI. Bd.
2) Dieses Archiv. XVI. Bd.

Digitized by Google

Bei den Hunden überwiegt der Icterus, bei den Katzen die Hämoglobinurie, vermuthlich weil bei letzteren die Leber und die übrigen Organe des Körpers den circulirenden Blutfarbstoff nicht so schnell verarbeiten können und auch die Veränderungen der Galle so gering sind, dass nur ein kleiner Theil derselben resorbirt wird.

Deswegen habe ich auch bei meinen Experimenten mit Katzen stets sehr viel weniger Gallensäuren im Harn nach der Toluylendiaminvergiftung gefunden, als bei den Hunden. Kaninchen sind augenscheinlich zum Studium des Icterus sehr ungeeignet, während auch Hämoglobinurie bei den Thieren viel schwerer auftritt, als bei den anderen oben erwähnten Thierarten. Worauf das zurückzuführen ist, ist nicht bekannt, wir würden hier lediglich zu Vermuthungen aushülfsweise zurückgreifen müssen, was ich lieber unterlassen will.

Wenn ich somit das Verdienst von Afanassiew zur Erklärung aller der durch das Toluylendiamin hervorgerufenen Erscheinungen voll und ganz anerkenne, so muss ich mich mit ebenso grosser Entschiedenheit gegen eine Reihe von anderen Behauptungen seinerseits und gegen den ganzen Tenor seiner zweiten, gegen mich gerichteten Arbeit wenden.

Ein Nachuntersucher hat die Verpflichtung, nicht nur ausdrücklich hervorzuheben, wenn er sich im Gegensatz zu seinem Voruntersucher befindet, sondern auch da, wo er denselben lediglich bestätigen kann, damit er nicht bei denjenigen, die seine Arbeit ohne Kenntniss der vorausgegangenen lesen, den Eindruck erweckt, als ob er lediglich „alles" gefunden hat und der Andere „nichts" oder „Falsches". Das Erste, nämlich die Citation meines Namens, wo er sich im Gegensatze mit mir befindet, oder sich zu befinden glaubt, besorgt Afanassiew mit gar zu grosser Gründlichkeit, da, wo er lediglich dieselben Angaben macht, die ich schon vorher gefunden hatte, wo er einfach meine Schilderungen zu bestätigen in der Lage ist, citirt er mich principiell nicht. Weiterhin hat Afanassiew meine Arbeiten über die Wirkung des Toluylendiamin einfach vollkommen missverstanden, und dieses Missverständniss gerade in der wichtigsten Frage zieht sich durch seine ganze zweite[1]) Arbeit. Wenn er schreibt: „Wo und weshalb geschah die Aufsaugung der Galle ins Blut? Mit dieser Frage beschäftigt sich der Autor (Stadelmann) nur beiläufig u. s. w.", wenn er meint, ich hätte es unentschieden gelassen, „ob die Aufsaugung der Galle nur in der Leber oder auch in den Därmen geschähe", was natürlich einschliesst, dass

1) Zeitschr. f. kinische Medicin. VI. Bd.

Digitized by Google

er selbst die Zweifel aufgeklärt hat, so kann ich nur entgegnen, dass alles Dies, was er sagt, absolut unrichtig ist. Niemals oder höchstens in den allerersten Experimenten, in welchen ich mir von dem ganzen Verlaufe der Erscheinungen und der Ursache derselben noch keine rechte Ansicht bilden konnte, habe ich daran gedacht, den Darm als die Quelle für die Resorption der Galle anzusehen, und fast meine ganze Untersuchung ist darauf gerichtet, nachzuweisen, dass die Resorption der Galle in der Leber geschehen müsse. Nicht Nebensache war mit diese Frage, sondern Hauptsache, und ich habe dieselbe definitiv entschieden.

Oder sollte ich lediglich zum Vergnügen jene vielfachen und äusserst mühevollen Untersuchungen angestellt haben an Hunden mit vollkommener Gallenfistel, bei denen ich vorher wochenlang die Gallenausscheidung beobachtete, die Menge und den quantitativen Gallenfarbstoffgehalt derselben bestimmte, beide Bestimmungen auch nach der Vergiftung mit Toluylendiamin continuirlich fortsetzte, bei denen ich die gravirendsten Veränderungen in dem ganzen Verhalten der Galle auffand und ausserdem Icterus eintreten sah? Und nach derartigen Versuchen, bei denen kein Tropfen Galle in den Darm abfliessen konnte, bei denen sich eine ausserordentliche Vermehrung des Gallenfarbstoffes in der aus der Gallenfistel nach aussen abfliessenden Galle quantitativ nachweisen liess, bei denen trotzdem noch hochgradigster Icterus mit allen seinen Erscheinungen auftrat, sollte ich noch einen Moment in Zweifel über den Ort der Resorption der Galle gewesen sein? Mir ist dieses Missverständniss meiner Untersuchungen von Seiten Afanassiew's, das sich durch dessen ganze Arbeit hindurchzieht und das ihn dieselbe in einer ganz merkwürdigen Form schreiben liess, einfach unbegreiflich. Dasselbe ist aber für jeden objectiven Leser so klar und deutlich, dass ich kaum weitere Worte darüber zu verlieren brauche. Eine Entschuldigung für dasselbe giebt es aber kaum, denn wenn ich lediglich auf einige Arbeiten eines bestimmten Autors hin Nachuntersuchungen anstelle, so bin ich wenigstens verpflichtet, jene Arbeiten gründlich zu lesen, und dass dies hier durchaus nicht der Fall war, beweist noch eine Reihe von anderen Punkten. Obgleich Afanassiew zugesteht, dass ich behauptet habe, es entstände bei Hunden unter dem Einflusse von Toluylendiamin eine Polycholie, die an dem Zustandekommen des Icterus betheiligt wäre, so sucht er doch die mühevollen und vollkommen exact angestellten Untersuchungen, die mich diese Thatsachen auffinden liessen, bei Seite zu schieben, um seinen Experimenten nach der Richtung, bei welchen er sich aber im Gegensatz

Digitized by Google

zu mir die Sache ausserordentlich leicht macht, eine grössere Wichtigkeit zu verschaffen. Ich selbst aber betrachte es mit als ein Hauptverdienst jener Arbeit von mir, zum ersten Male einen Icterus infolge von Polycholie nachgewiesen zu haben, und ich gedenke mir dies Verdienst durchaus nicht von Afanassiew rauben zu lassen, dessen Experimenten nach der Richtung ich nicht einmal das Verdienst zuerkennen kann, die meinigen bestätigt zu haben, da ihnen irgend welche Beweiskraft vollkommen abgeht. Afanassiew stellt seine Versuche in der Weise an, dass er Hunde curarisirt, aufbindet, künstliche Athmung einleitet, den Ductus cysticus unterbindet und in den Ductus choledochus eine Canüle einlegt, dann kaum 1—3 Stunden die normale Absonderung der Galle beobachtet und nun nach der Injection von Toluylendiamin die weitere Absonderung 6—7 Stunden lang mit der vorausgegangenen vergleicht, um dann die Abnormitäten der unter dem Einfluss der Vergiftung secernirten Galle herauszufinden. Ein derartiges Verfahren ist nach den Untersuchungen von Vossius[1]), die ich (a. a. O.) vollkommen bestätigen konnte, absolut unstatthaft. Die Galle wird nicht gleichmässig secernirt; man kann kurze Zeiträume unbedingt nicht miteinander vergleichen, da im Laufe von 2 Stunden schon normalerweise mehr als das 8fache von dem secernirt werden kann, was wir kurz vorher beobachtet hatten; hauptsächlich wechselnd ist aber der flüssige Bestandtheil der Galle, das Wasser, während der Gallenfarbstoff viel grössere Constanz beobachtet; sehr wichtig für die Gallensecretion sind die geringsten psychischen Erregungen, die eine ausserordentliche Vermehrung der Gallensecretion veranlassen u. s. w. Diese und ähnliche Sätze, die als absolut sicher bestätigt sind, ignorirt Afanassiew mit der ganzen Arbeit von Vossius vollkommen und trotzdem wollte er behaupten, dass seine Experimente nach der Richtung irgend welche Beweiskraft hätten? Uebrigens hat er nur die Gallenmenge bestimmt und den festen Rückstand (an einem Versuche die organischen und anorganischen getrennt), den Gallenfarbstoff dagegen, der in einem Falle, bei dem es sich um das Auftreten von Icterus handelt, doch das Wesentlichste ist, zu bestimmen, hat er sich geschenkt; er verlässt sich hier lediglich auf sein Auge und bemerkt nur gelegentlich, dass die Galle eine dunklere Farbe angenommen hätte. Dem gegenüber stehen meine Versuche, die ich in folgender Weise anstellte: Verwandt wurden Hunde mit constanter Gallenfistel, die wochenlang vorher genau beobachtet wurden, die auf constante Diät gesetzt

1) Dieses Archiv. XII. Bd.

Digitized by Google

waren, deren Gallensecretion während jener Zeit untersucht, die Tages- und Nachtmengen miteinander verglichen, bei denen die Gallenfarbstoffausscheidung stets quantitativ bestimmt worden war. Nach einer derartigen langen Vorbereitungsperiode wurde erst die Vergiftung mit Toluylendiamin vorgenommen, Gallenmenge und absolute Gallenfarbstoffausscheidung bestimmt und die Beobachtung Tag und Nacht bis zu 8 mal 24 Stunden fortgesetzt. Auf diese Weise konnte ich dann feststellen — eine Thatsache, die wiederum von Afanassiew fast gar nicht berücksichtigt wird —, dass man bei der Vergiftung mit Toluylendiamin mit Rücksicht auf die Gallensecretion 2 Stadien zu unterscheiden hat. Ein erstes, während welches die Gallenmenge zuerst zunimmt, dann erheblich sinkt, die Gallenfarbstoffausscheidung aber in noch weit höherem Grade steigt, und ein zweites, während welches die Galle, die zuerst zähe, dickflüssig geworden war, ganz hell, blass, trübe, schleimig wird. Das erste Stadium beginnt etwa 3½ Stunden nach der Injection des Toluylendiamin und dauert circa 8 Stunden, das zweite dauert ungefähr 3 mal 24 Stunden, dann beginnt wieder langsam normales Verhalten der Galle mit noch vermehrter Gallenfarbstoffausscheidung, die erklärt wird durch die Wiederausscheidung des resorbirten und in den Geweben abgelagerten Gallenfarbstoffs. Diese Veränderungen der Galle halte ich auch heute noch als eminent wichtig für das Zustandekommen eines stärkeren Resorptionsicterus, der ohne dieselben, lediglich wegen der vermehrten Gallenproduction niemals jene Grade erreichen würde, wie ich sie bei meinen Experimenten gesehen habe. Ebenso starke Vermehrung der Gallenfarbstoffausscheidung und noch stärkere habe ich bei meinen Versuchen mit Hämoglobineinspritzung[1]) in die Blutbahn und bei Vergiftung mit Arsenwasserstoff aufgefunden, aber niemals einen derartigen intensiven Icterus. Dort nahm aber die Galle auch niemals derartige Veränderungen an, wie ich sie bei der acuten Toluylendiaminvergiftung gesehen und beschrieben habe. Beide Momente, d. h. die Vermehrung der Gallenfarbstoffbildung und die Veränderungen der Galle, wirken eben zusammen, um derartig hohe Grade von Gewebsicterus hervorzubringen. Die helle weisse, flockige, trübe Galle des zweiten Stadiums ähnelt ganz der, wie wir sie nach acuter Phosphorvergiftung in der Gallenblase finden. Sie ist wohl hauptsächlich als ein Secretionsproduct der Gallenblase mit ganz geringer Beimischung von Gallenfarbstoff aufzufassen, die Galle selbst wird wohl gebildet, denn der Gewebsicterus nimmt immer

1) Dieses Archiv. XV. u. XVI. Bd.

Digitized by Google

mehr zu, aber sie fliesst nicht ab, sondern stagnirt in der Leber und wird resorbirt.

Diese mühevollen, stets übereinstimmenden und oft genug wiederholten Versuche mit ihren Resultaten werden von Afanassiew absolut nicht berücksichtigt, er schiebt sie mit dem Einwurfe bei Seite, dass mir die mit der Galle stattgefundene Ausscheidung des dem Toluylendiamin häufig anhaftenden Farbstoffs die gefundene Vermehrung des Bilirubingehalts der Galle vorgetäuscht habe. Diesen Einwurf, das ist richtig, mache ich mir selbst, dass ich denselben dann kurz darauf aber vollkommen widerlege, indem ich meinem Versuchshunde ein vollkommen farbstofffreies, reines Toluylendiamin injicire und trotzdem die alten Resultate erhalte, das unterlässt Afanassiew natürlich wieder zu bemerken. Jedenfalls möge an dieser Stelle noch einmal ausdrücklich betont werden, dass die dunkle Farbe der nach einer Toluylendiaminvergiftung ausgeschiedenen Galle lediglich von dem stärkeren Gallenfarbstoffgehalt derselben herrührt, und dass dieselbe sich nach dieser Richtung in nichts von der Galle unterscheidet, die ich nach der Arsenwasserstoffvergiftung oder nach Injection von Hämoglobin in die Blutbahn erhielt.

Weiterhin bedauert Afanassiew lebhaft, dass ich keine Bestimmungen des festen Rückstandes der Galle gemacht hätte.

Auch diese Behauptung ist wiederum vollkommen unrichtig, da ich bei einem der Experimente eine Bestimmung nicht der festen Bestandtheile der ausgeschiedenen Galle, sondern ihres Gehaltes an Gallensäuren, was ich für viel wichtiger halte, thatsächlich ausgeführt habe. Denn nach meinen Angaben verändert die Galle sehr bald nach der Toluylendiaminvergiftung ihre Beschaffenheit, sie wird trübe, enthält viel Schleim, Eiterkörperchen u. s. w., so dass man, wenn man lediglich den festen Rückstand bestimmt und nicht die Gallensäuren, auf die es doch hauptsächlich ankommt, sehr erheblichen Fehlern ausgesetzt ist. Ich fand nun die Gallensäuren nicht vermehrt unter dem Einfluss der Vergiftung mit Toluylendiamin, sondern eher vermindert, glaubte jedoch, bestimmte Schlüsse aus diesem Befunde vorerst nicht ziehen zu dürfen. Ein genaues Studium des Gehaltes an Gallensäuren in der von meinem Versuchshunde secernirten Galle liess mich nun zu dem Resultate kommen (die Versuche darüber sind schon vor etwa sechs Jahren, und zwar noch im Laboratorium der med. Klinik in Königsberg angestellt), dass derselbe ausserordentlich wechselt, und dass nur Zahlen, die sehr bedeutend nach oben oder unten von den normalen abweichen, zu Rückschlüssen zu verwenden sind. Da das Versuchsthier normalerweise in 12 Stunden 2,08, 2,02,

Digitized by Google

2,37, 1,4, 1,48, 1,64 an Gallensäuren ausschied, so ist aus Zahlen von 2,47 und 1,37 bei der Toluylendiaminvergiftung nur der Rückschluss zu machen, den ich schon a. a. O. gemacht habe, nämlich, dass die Vermehrung der Gallensäuren nicht der beobachteten Gallenfarbstoffvermehrung entspricht, sondern, dass die Galle eher eine Verminderung an Gallensäuren zeigt. Denn die Zahl 2,47 ist noch fast ganz unbeeinflusst von der Toluylendiaminwirkung, während die Zahl 1,37 die Gallensäuren angiebt, die unter der vollen Wirkung unserer Substanz secernirt werden.

Gallensäuren in der Zeit zu bestimmen, wo die Galle schon ihren ganzen Charakter vollkommen verändert und die oben ausführlich geschilderte schleimige, trübe Beschaffenheit angenommen hat, dürfte wenig Sinn haben. Auch aus meinen übrigen Experimenten darf man den Schluss ziehen, dass Gallenfarbstoffvermehrung durchaus nicht immer mit verstärkter Gallensäurenproduction Hand in Hand geht.

Ich werde auf diese Thatsache in einer anderen Arbeit noch ausführlich zu sprechen kommen und führe hier nur kurz noch die Resultate an, die ich bei der Arsenwasserstoffvergiftung erhalten und a. a. O. publicirt habe, d. h. einer Intoxication, die ja ähnlich der Toluylendiaminvergiftung mit Auflösung der rothen Blutkörperchen, vermehrter Gallenfarbstoffproduction u. s. w. einhergeht. Hier zeigt sich nun, dass der unzweifelhaften starken Vermehrung des Gallenfarbstoffs eher eine, und zwar recht erhebliche, Verminderung der Gallensäuren gegenübersteht. Dieselben sinken von 2,56, 1,8, 3,06, 2,722 in 12 Stunden unter dem Einfluss des Giftes auf 0,286, 0,364, 0,436, 0,282, 0,192, 0,66 in demselben Zeitraum und zu einer Zeit, in welcher der Gallenfarbstoff circa das 3-fache des normalerweise ausgeschiedenen beträgt. Es fragt sich sehr, ob wir in solchen Fällen überhaupt von Polycholie sprechen können, denn die Gallensäuren, der zweite wichtige Bestandtheil der Gallen, nehmen ab und nicht zu. Jedoch ich will hier davon abbrechen und behalte mir die ausführlichen Besprechungen dieser ebenso wichtigen, wie interessanten Thatsache für eine andere demnächst folgende Arbeit vor.

Schliesslich noch zwei Punkte, in denen ich mich in Differenz mit Afanassiew befinde, der nach der acuten Vergiftung mit Toluylendiamin eine hochgradige Verfettung von Leber und Nieren und eine beginnende Cirrhose der Leber bei seinen Versuchsthieren gefunden haben wollte. Eine mässige Fetteinlagerung in den Leberzellen, eine feinkörnige Trübung, Pigmenteinlagerung in häufig groben Körnern habe auch ich (l. c.) bei einer Reihe von Versuchsthieren

Digitized by Google

beschrieben. Eine Cirrhose fand ich nicht. Mir galt es damals nur, zu entscheiden, ob das Toluylendiamin ähnlich dem Phosphor wirkt, oder ob es vielleicht Zustände analog der acuten gelben Leberatrophie verursachte. Beide etwaigen Annahmen konnte ich zurückweisen und ich bin im Stande, meine frühere Ansicht lediglich zu bestätigen. Afanassiew hat sich durch Veränderungen täuschen lassen, die man in der Leber der Versuchsthiere (Hunde und Kaninchen) sehr häufig beobachten kann, ohne dass man ihnen Toluylendiamin beigebracht hat. Die Beweise hierfür werde ich in den gleich folgenden Experimenten und Untersuchungen beibringen. Ich wäre nunmehr mit meiner Kritik der Arbeit von Afanassiew zu Ende und möchte nur noch mit wenigen Worten einen Einwurf besprechen, den Minkowski und Naunyn[1]) in ihrer höchst interessanten und wichtigen Arbeit gegen die Beweiskraft meiner Versuche mit Injection von Hämoglobin in die Blutbahn gemacht haben. Ich hatte Hunden mit constanter Gallenfistel eine Lösung krystallinischen Hämoglobins in die eine Jugularvene injicirt, hatte den Gallenfarbstoff der Galle spectroskopisch quantitativ bestimmt und eine sehr erhebliche Zunahme des ausgeschiedenen Bilirubins darnach gefunden. Ich zog aus diesem Experimente den Schluss, dass Blutfarbstoff in der Leber zu Gallenfarbstoff umgewandelt werde, und befand mich mit diesem Resultate und seiner Schlussfolgerung im Gegensatze zu Vossius[2]) und in Uebereinstimmung mit Tarchanoff[3]). Gegen die Beweiskraft dieser Experimente wenden nun Minkowski und Naunyn Folgendes ein:

In meinem ersten Experimente hatte ich 20,0 g Hämoglobin, in wenig Wasser gelöst, meinem Versuchsthiere auf einmal injicirt und darnach eine Zunahme der Bilirubinausscheidung um 0,06 g gefunden. In meinem zweiten Versuche injicirte ich 40,0 g Hämoglobin im Verlaufe von 12 Stunden und fand darnach eine Steigerung der Gallenfarbstoffausscheidung um 0,07 g. Ich hätte nach den beiden Autoren, wenn das eingespritzte Hämoglobin in der Leber überhaupt zu Gallenfarbstoff verändert worden wäre, in dem zweiten Experimente, analog der viel grösseren Menge injicirten Hämoglobins, das noch dazu auf einen längeren Zeitraum vertheilt worden war, so dass die Ueberladung des Blutes mit Hämoglobin viel längere Zeit dauern musste, auch eine entsprechend grössere Gallenfarbstoffausscheidung in der Galle finden müssen, d. h. vielleicht eine Vermehrung von 0,12 g gegenüber derjenigen von 0,06 g in dem ersten Experimente.

1) Dieses Archiv. XXI. Bd. 2) Ebenda.
3) Pflüger's Archiv. XII. Bd.

Digitized by Google

Ein derartiger Einwurf wäre vielleicht richtig, wenn wir uns die Thätigkeit der Leberzellen unbegrenzt vorstellen, wenn wir von einer Ermüdung, einem Versagen ihrer Leistungen bei denselben vollkommen absehen. Für eine derartige Annahme, ich erinnere z. B. nur an die Speicheldrüsen, fehlt uns jeglicher Anhalt, im Gegentheil, dieselbe ist sogar äusserst unwahrscheinlich.

Wenn nun Minkowski und Naunyn weiterhin sagen, dass die von mir angegebene und von ihnen zugestandene Gallenfarbstoffvermehrung wahrscheinlich gar nicht auf das injicirte und umgewandelte Hämoglobin zu beziehen sei, sondern dass möglicherweise die Hämoglobinlösung die rothen Blutkörperchen zerstört und auf diese Weise die Gallenfarbstoffvermehrung veranlasst habe, so muss ich eine solche Annahme doch als eine recht gezwungene bezeichnen. Und wenn auch dieselbe begründet wäre, ist es nicht genau dasselbe, ob der injicirte Blutfarbstoff in der Leber zu Bilirubin umgewandelt wird oder ob vermittelst desselben Blutfarbstoff aus den zerstörten Blutkörperchen des Versuchsthieres frei gemacht wird und dem Umwandlungsprocesse in der Leber anheimfällt? Oder denken sich jene Autoren den Vorgang derart, dass das injicirte Hämoglobin die Blutkörperchen zerstört, Hämoglobin aus denselben frei macht, dass dieses — um mich so auszudrücken — secundäre Hämoglobin erst wieder in der Blutbahn zu Bilirubin umgewandelt wird, und dass dieses in der Blutbahn vorgebildete Bilirubin dann erst durch die Galle vermittelst der Leber zur Ausscheidung kommt? Auf die Versuche von Vossius, der keine Vermehrung des ausgeschiedenen Gallenfarbstoffes nach subcutaner Application des gelösten Hämoglobins nachweisen konnte, können sich Minkowski und Naunyn kaum stützen, denn dieselben lassen stets den Einwurf zu, dass das Hämoglobin zu langsam resorbirt wurde, dass zu wenig oder gar kein Hämoglobin zu der Leber kam, da eine Ueberschwemmung des ganzen Organismus mit Hämoglobin nicht statthatte, denn sonst hätte eine Hämoglobinausscheidung im Harn erfolgen müssen, die Vossius nicht fand. Es wäre sehr interessant, die Versuche mit subcutaner Injection von Hämoglobin noch einmal zu wiederholen, mit Injection sehr grosser Massen an vielen verschiedenen Körperstellen. Ich glaube wohl, dass es gelingen müsste, bei einer derartigen Versuchsanordnung eine vermehrte Gallenfarbstoffausscheidung oder etwa blutfarbstoffhaltigen Urin zu erhalten. Allerdings eine fundamentale Bedeutung hätte ein derartiges Experiment nach den wichtigen Untersuchungen jener beiden Autoren an entleberten Vögeln nicht mehr, durch welche sie auch nachweisen, dass die früheren

Digitized by Google

Untersucher, welche Hämoglobin in die Blutbahn injicirten, darnach vermehrte Gallenfarbstoffausscheidung fanden und daraus den Schluss zogen, dass die Leber die Fähigkeit habe, Blutfarbstoff in Gallenfarbstoff umzuwandeln, mit diesem Schlusse vollkommen Recht hatten.

Ich gehe nunmehr zu einer Schilderung meiner neuen Experimente über, und zwar folgen zuerst zwei Versuche an Kaninchen, in denen ich nachweisen wollte, ob sich auch bei diesen Thieren die Blutveränderungen zeigen, die Afanassiew an Hunden und Katzen aufgefunden hatte.

Versuch I.

Ein kräftiges Kaninchen erhält den 4. Juli Abends 0,5 g Toluylendiamin per os, ebenso den 7., 9., 11., 13., 16.; den 17. um 11 Uhr stirbt es. In dem Thiere wurde Icterus niemals beobachtet.

Die Blutuntersuchungen ergaben grosse Mengen von Schatten, die Section keine wesentlich interessanten Ergebnisse.

Versuch II.

Ein Kaninchen erhält den 22. October 0,5, den 24. 0,6, den 27. 0,6, den 29. 0,7, den 31. 0,7, den 2. November 0,7 g Toluylendiamin; den 3. stirbt das Thier. Icterus wurde bei Lebzeiten nicht beobachtet, nur starke Anämie.

Die Section ergiebt wenig Abnormes. Die Leber ist sehr weich und brüchig. Die Epithelien von Leber und Nieren sind etwas verfettet. Am gehärteten Präparate zweifelhafte interstitielle Processe in den Nieren und alte nicht unerhebliche interstitielle Processe in der Leber.

Die Blutuntersuchungen ergaben wiederholt reichliche Schattenbildungen.

Etwas irgend Gravirendes konnte in den Organen der Thiere nicht gefunden werden, überhaupt bieten ja gerade Kaninchen das schlechteste Versuchsobject dar, wenn es sich um fragliche interstitielle Veränderungen in den Organen, besonders der Leber handelt, da man überhaupt eine vollkommen normale Kaninchenleber selten zu Gesicht bekommt.

Versuch III.

Ein kräftiger Hund erhält den 10. Juli Abends 7 Uhr 0,5 g Toluylendiamin per os; den 11. Vormittags schon wird das Thier todt und kalt gefunden.

Section: Kein Icterus, im Darm reichliche Galle, in der Gallenblase mässige Quantität nicht besonders veränderter Galle. Leber sehr blutreich, nicht ikterisch, das Blut ist dunkelbraun, die Milz ist

Digitized by Google

sehr dunkel und blutreich. In den Nieren makroskopisch keine Abnormitäten. Das Blut der Jugularis enthält viele Schatten, sehr reichliche kernhaltige Blutkörperchen. Im Cor sehr bedeutende Cruormassen, die dunkelbraun-schwarzbraun aussehen und mikroskopisch aus einem Brei von Hämoglobinkrystallen und stark veränderten Blutkörperchen bestehen. Auch in dem Jugularvenenblute finden sich reichliche Hämoglobinkrystalle.

Versuch IV.

Einem mittelgrossen Hunde wird den 30. Juli 10 Uhr Vormittags 1,5 g Toluylendiamin in eine Fussvene injicirt.

Blutuntersuchungen, die mehrfach im Laufe des Tages angestellt werden, ergeben reichliche Schatten. Die Blutprobe, welche um 4 Uhr entnommen wird, sieht sehr viel bräunlicher aus als die früheren, neben reichlichen Schatten finden sich in ihr auch ziemlich viele gekernte Blutkörperchen. Das Versuchsthier sieht sehr matt und stark afficirt aus. Um 7 Uhr Exitus.

Section: In dem Blute, das aus verschiedenen Stellen des Cadavers entnommen wird, finden sich reichliche Schatten. Im linken Herzen kein Blut, rechts starke Cruormassen, in denen sich neben mässig reichlichen Schatten sehr viele Hämoglobinkrystalle finden. In der rechten Pleurahöhle mässiger Hydrothorax. Gallenblase reichlich gefüllt, Galle wenig verändert. Urin etwas hämorrhagisch gefärbt, enthält mässig reichliche Blutkörperchen. In Leber und Nieren makroskopisch keine Abnormitäten. Die Blutgerinnsel aus der Vena portarum enthalten neben stark veränderten rothen Blutkörperchen sehr viele weisse und daneben massenhafte Hämoglobinkrystalle.

Mikroskopisch am frischen Präparate in der Leber erhebliche interstitielle Veränderungen, stark verbreitertes interstitielles Gewebe. An den Leberzellen starke, theils grobe Körnung; dieselben geben keine Glykogenreaction, wenig Verfettung derselben. Am gehärteten Präparate zeigen sich in der Leber bedeutende alte, interstitielle Veränderungen, reichliche Kupffer'sche Sternzellen. Die Milz ist, ausser dass sie sehr starke Blutfülle zeigt, ohne Abnormitäten.

Nieren sehr erheblich verändert. In den geraden, besonders aber den gewundenen Harnkanälchen sind die Epithelien bedeutend verändert, in ein Netzwerk verwandelt. Die Kerne derselben färben sich sehr wenig, sind nur mit Mühe zu erkennen. Die Zellengrenzen sind verschwunden. In den Kanälchen ist kein Lumen sichtbar, dasselbe ist jedoch nicht durch Cylinder ausgefüllt, sondern die Epithelveränderungen allein haben den Verschluss des Lumens verursacht. In

Digitized by Google

den Bowmann'schen Kapseln findet sich so gut wie kein Exsudat. Die Zellen in den gewundenen Kanälchen erscheinen mit ihrer Basis losgelöst, so dass sich längs derselben eine helle Grenze findet. Die Zellen zeigen eine sehr starke Vacuolenbildung. Daneben finden sich auch noch recht erhebliche interstitielle Veränderungen, und zwar in Gestalt von grossen epithelioiden Zellen, die theils in grossen, theils kleineren Herden angesammelt liegen, meistens um die Bowmann-schen Kapseln herum und um die Gefässe. Diese Zellen haben einen grossen, stark gefärbten Kern mit vielen Kernkörperchen.

Es zeigen sich also in diesem Falle ausser alten interstitiellen Processen in Leber und Nieren jene Epithelialveränderungen der Nieren, die wir aus den Schilderungen von Marchand[1]), Neisser[2]) und einer Reihe anderer Autoren nach Vergiftung mit einigen die Blut-körperchen auflösenden und Hämoglobinurie verursachenden Stoffen kennen.

Versuch V.

Den 20. November erhält ein kleiner Hund Morgens 9 Uhr 2,0 g Toluylendiamin in eine Fussvene injicirt. Gleich darauf Respirations-anomalien, forcirtes Athmen, starkes Speicheln, Würgen und Brechen. Losgenommen scheint das Thier etwas benommen, taumelt, ist jedoch bald nachher wieder ganz munter, frisst mit Appetit. Um 11 Uhr erscheint das Thier sehr stark afficirt, hat erhebliche Dyspnoe. Der Zustand verschlechtert sich bis 12 Uhr, die Dyspnoe nimmt noch mehr zu, das Thier ist sehr matt, fällt leicht um, fühlt sich kalt an. Mikro-skopisch zeigt das Blut, ausser seiner bekannten Farbenveränderung ins Dunkelbraune, recht reichliche Schatten. Die erhaltenen Blut-körperchen sind sehr blass. Tod um 2 Uhr.

Section: Das Herz ist sehr schlaff und blutleer, das Blut dunkel-braun, in demselben sehr viele Schatten. Nieren dunkel, in der Rinde verfettet aussehend. Die Leber ist sehr blutreich, die Galle zeigt wenig Abnormitäten.

Mikroskopisch am frischen Präparate in Leber und Nieren starke grobkörnige Verfettung. Am gehärteten Präparate in der Leber geringe interstitielle Veränderungen, die natürlich, da eine Neubil-bildung von Bindegewebe vorliegt, älteren Datums sind. In vielen Leberzellen finden sich Vacuolen (wahrscheinlich die Stellen, an denen das Fett gelegen hatte). An einzelnen Stellen hat es den Anschein, als ob die Zellen etwas zerfallen wären, während sie anderenorts wieder

1) Virchow's Archiv. 77. Bd.
2) Zeitschr. für klinische Medicin. I. Bd.

Digitized by Google

vollkommen schön erhalten sind. In dem interstitiellen Gewebe reichliche, durch die ganze Leber zerstreute, Leukocyten; an einzelnen Stellen findet man ganz kleine Herde derselben, die den bekannten Lymphomen der Leber entsprechen.

Niere: An einzelnen circumscripten Stellen der Rinde erhebliche interstitielle Processe; in den Epithelien, die sonst meistens sehr schön erhalten sind, reichliche Vacuolenbildungen (ausgezogenes Fett). Dann finden sich in der Niere, und zwar den geraden und gewundenen Harnkanälchen, Cylinderbildungen, an denen sich die Epithelien zu betheiligen scheinen, indem sich Kugeln und Tropfen von ihnen abschnüren. Die Epithelien sind sehr häufig keilförmig gestaltet, und zwar mit der Spitze nach dem Lumen zu ausgezogen, und an ihnen hängen dann diese kugel- und tropfenförmigen Gebilde fest. Blut oder deutliche Cylinder sind nicht nachweisbar.

Versuch VI.

Ein kleiner Hund erhält den 6. September 0,2 g Toluylendiamin per os. Darnach tritt starker Icterus auf, das Thier ist sehr elend, frisst nichts und stirbt den 12., d. h. nach 6 Tagen.

Section: Starker Icterus, Urin enthält keine Blutkörperchen, aber die früher ausgiebig geschilderten gelben Hämoglobinschollen und -Kugeln. Daneben finden sich im Urin aber auch sichere Bilirubinkrystalle.

Die Leber ist stark ikterisch, an ihrer Oberfläche sieht man weisse bis gelbe punktförmige Stellen, die vielleicht Fett sind. Die Galle ist ausserordentlich dick, in ihr finden sich massenhafte Bilirubinkrystalle. Die Leberzellen sind sehr wenig verfettet, geben keine Glykogenreaction. Auf Schnitten findet man an dem frischen Präparate die von Afanassiew aufgefundene vorzügliche Injection der Gallencapillaren, daneben sehr mässige Verfettung der Leberzellen, in welchen das Fett in feinen Tröpfchen eingelagert ist. Ausserdem enthalten die Leberzellen aber auch gelbe Schollen von verschiedener Grösse, die den im Urin aufgefundenen ausserordentlich ähneln. Die Milz zeigt keine Abnormitäten.

Die Niere ist dunkelgrün verfärbt; in der Rinde, aber auch im Marke sieht man einzelne breite dunkelgrüne Streifen verlaufen. Schneidet man durch jene Stellen, so sieht man, dass hier die Harnkanälchen mit den auch im Urin aufgefundenen Schollen dicht angefüllt sind, die bald grün, bald röthlich gefärbt sind. Ausserdem findet sich sehr starke, grobe Verfettung der Harnkanälchen.

Im linken Herzen bedeutende Cruormassen, die sehr fest sind,

Digitized by Google

und in ihnen sehr reichliche Hämoglobinkrystalle. — Die gehärteten Präparate ergeben fast dieselben Resultate.

Nieren: Viele Harnkanälchen sind mit Detritus, Schollen, Kugeln und auch Hämoglobinkrystallen angefüllt. In den Epithelien reichliche Vacuolenbildung (ausgezogenes Fett). Daneben keine sicheren interstitiellen Veränderungen.

Leber: Recht schöne Injection der Gallencapillaren. Die Leberzellen sehen afficirt aus, ihre Grenzen sind verwaschen, sie sind diffus gekörnt, die Kerne tingiren sich gut. Im interstitiellen Gewebe, aber auch in den Leberzellen einige Pigmenteinlagerung. Das interstitielle Gewebe zeigt wiederum nicht unerhebliche alte interstitielle Processe.

Die Milz enthält ziemlich viel Pigment, sehr häufig in Kugel- und Schollenform eingelagert.

Versuch VII.

Ein kleiner Hund erhält den 9. Februar 0,2 g Toluylendiamin per os; den 11. Icterus. Im Urin kaum Abnormitäten. Keine Blutkörperchen, wenig Hämoglobinschollen; das Blut enthält Schatten in mässiger Menge, die weissen Blutkörperchen sind entschieden vermehrt. Den 12. erhält das Thier 0,3 g Toluylendiamin. Den 13. ist der Hund sehr elend, der Urin ist stark ikterisch, enthält massenhafte Hämoglobinkugeln, das Blut reichliche Schatten. Den 14. um 10 Uhr 0,4 g Toluylendiamin. Im Blute um 1 Uhr Schatten, viele Zerfallsproducte, Körnchen, kleine Kugeln. Den 14. Abends stirbt das Thier.

Section: Sehr starker Icterus, Blase leer, Lungen fast blutleer, enorm blass. In der Jugularis und Pfortader feste Gerinnsel.

Das Herz mit schwarzen, festen, compacten Gerinnseln fast ausgegossen. Milz sehr gross, dunkel, ziemlich fest.

Nieren dunkel, auf dem Durchschnitt lassen sich 4 verschieden gefärbte Theile erkennen. Die Rinde und die Basis der Papillen sind dunkel bis dunkelgrün gefärbt, die intermediäre Zone und die Spitze der Papillen blass. In der Rinde lassen sich dunkle Streifen auffinden. Darm galleleer. Die Leber ist sehr bunt. Dunklere Partien wechseln mit helleren. Auf dem Durchschnitt erweist sie sich als sehr gallereich, mässig blutreich und ebenfalls sehr bunt. Consistenz normal. Die Gallenblase ist sehr prall mit stark eingedickter Galle gefüllt.

Mikroskopisch: Das Blut ist überall, in Jugularis, Herz, Pfortader, am meisten in letzterer, mit grossen Massen von Hämoglobinkrystallen durchsetzt. In der Pfortader finden sich nur Detritus

Digitized by Google

und Hämoglobinkrystalle, kaum ein normales Blutkörperchen. Die Galle enthält neben Detritus sehr reichlich krystallinische Gebilde (Nadeln, Korkzieherformen u. s. w.), wie ich sie schon früher[1]) abgebildet habe und die ich nach Farbe, Aussehen, Krystallform als Bilirubin bezeichnen muss.

Die Leber enthält in den Zellen ziemlich viel Fett, aber keine oder ganz geringe interstitielle Veränderungen. Ganz ausgezeichnet schöne Injection der Gallencapillaren. Die Leberzellen sind sehr schön erhalten. In der Leber viel Pigment, besonders um die Pfortadergefässe herum.

In der Niere Verfettung geringen Grades, sonst keine Abnormitäten.

Am gehärteten Präparate: In der Leber sehr kleine interstitielle Processe, aber doch mit Spindelzellen und Bindegewebsfibrillen.

Sehr schöne Injection der Gallencapillaren. Die Leberzellen enthalten viele Vacuolen. In der Leber ist viel feinkörniges Pigment abgelagert, das aber meistens in den Sternzellen der Gerüstsubstanz liegt. Mit Schwefelammonium wird es grünschwarz.

Die Milz enthält grosse Mengen feineren und gröberen Pigmentes. Schnitte, die in Schwefelammonium gelegt werden, werden ganz grün. Die Zellen der Milz sehen stark afficirt aus und häufig zerfallen.

Nieren: In den Zellen viele Vacuolen, ganz minimale interstitielle Herde in der Rinde. Die Glomeruli sind normal. In dem Mark, bisweilen bis zu den Papillen herunter, eine grosse Menge von gewundenen mit grünlichen, fein- und grobkörnigen Massen angefüllten Kanälen. Es ist schwer zu entscheiden, ob dies Gefässe oder Schleifen sind. Das Epithel dieser Hohlräume ist sehr flach. Die injicirten Gänge ziehen sich bis weit in die Papillen herunter. Anastomosen können nicht mit absoluter Sicherheit aufgefunden werden, wenn sie auch an einzelnen Stellen höchst wahrscheinlich sind, so dass es dann Vasa recta wären. Die Kugeln liegen in dem Lumen rosenkranzförmig zusammen. In den Harnkanälchen des Markes und auch der Rinde mässig reichliche Cylinderbildung. Die Zellen in der Rinde enthalten eine Menge feiner, dunkler Körnchen, die sich in Schwefelammonium grün färben, während die Ausgüsse in den oben beschriebenen Kanälen unverändert bleiben.

Dies wären die Experimente, die ich in Bezug auf die acute Intoxication angestellt habe. Sie ergaben folgende Befunde:

1) Dieses Archiv. XV. Bd. S. 244.

Digitized by Google

Schatten im Blute fanden sich in jedem Falle. Bei der Section in dem Blute der meisten Thiere mehr oder minder reichliche Hämoglobinkrystalle, am häufigsten in der Pfortader. Die Krystalle waren in solcher Massenhaftigkeit vorhanden, dass sie den Cruormassen eine breiige bis feste Consistenz verliehen. In der Leber häufig vorzügliche Injection der Gallencapillaren. Mässige Verfettung in den meisten Fällen, wenigstens der Leberzellen, in denen auch viel gelber Farbstoff in Schollen abgelagert war. Die interstitiellen Veränderungen, die hin und wieder einen recht erheblichen Grad erreichten, sind alter Natur und nicht auf die Einwirkung des Toluylendiamin zu beziehen. Schliesslich ist zu erwähnen eine manchmal recht intensive Leukocytose der Leber.

In den Nieren die bekannten Veränderungen der Epithelien bei Hämoglobinurie (Netzbildung der Epithelien, Untergang derselben, Cylinderbildung), Injection gewisser Bahnen, ob Vasa recta oder Henlesche Schleifen, muss zweifelhaft bleiben, mit grün bis roth gefärbten scholligen Massen, die keine Eisenreaction geben. Verfettung mehr oder minder hohen Grades der Epithelien. Keine frischen, sondern nur alte interstitielle Processe. Ablagerung eisenhaltiger Substanz in den Epithelien. Hin und wieder Hämoglobinkrystalle in den Harnkanälchen. In der Milz Ablagerung scholliger, grob- und feinkörniger, gelber Pigmentmassen, die Eisenreaction geben, Affection der Milzzellen.

Bei den nun folgenden Versuchen kam es mir darauf an, die Versuchsthiere möglichst lange am Leben zu erhalten und ihnen trotzdem stets von Neuem Toluylendiamin beizubringen in der Weise, dass der Icterus bei ihnen nie vollkommen verschwand.

Versuch VIII.

Ein kleiner Hund erhält den 15. Mai 0,2 g Toluylendiamin per os, den 16. geringer Icterus der Scleren, kein Urin, das Thier hat nichts gefressen; den 17. ist der Icterus recht erheblich. Der Urin ist tiefbraun, enthält massenhafte Zerfallsproducte. Die Erscheinungen lassen nach bis zum 29., an diesem Tage erhält das Thier 0,2 g per os mit wenig Erfolg, den 3. Juni 0,2 mit darauffolgendem erheblichen Icterus, der bis zum 9. langsam abnimmt. Den 9. 0,25 per os, den 10. ist das Thier todt. Dauer des Icterus 4 Wochen, 4 Dosen Toluylendiamin.

Section: Mässiger Icterus; die Leber ist grüngelb verfärbt, die Milz gross, dunkel; Galle von mässiger Consistenz, dunkelbraun. Die Nieren zeigen dunkle Streifen in den Grenzpartien von Rinde

Digitized by Google

und Mark, der Rest ist im Allgemeinen ziemlich stark gelbweiss verfärbt. Mikroskopisch daselbst starke, grosstropfige Verfettung. In dem Blute, welches sehr blass aussieht, sehr viele Hämoglobinkrystalle. In der Leber sehr viel Pigment, aber nur schwache, feinkörnige, diffuse Verfettung der Zellen. Das Pigment wird grösstentheils mit Schwefelammonium schwarz gefärbt, dagegen bleibt auch ein Theil gelb und wird trotz langen Liegens in Schwefelammonium nicht verfärbt. Die starke Blutfülle der Leber ist auffallend gegenüber der enormen Anämie der Schleimhäute. Keine besondere Injection der Gallencapillaren. In den Nieren kein eisenhaltiger Farbstoff. In einzelnen Harnkanälchen seltene Hämoglobinkrystalle und gelbe Zerfallsproducte in grösserer Menge, schliesslich locale strichweise Verfettung der Epithelien, die aber wenig ausgedehnt ist. In der Leber neben Leukocytose ganz geringe Bindegewebsvermehrung. Um die Gefässe grössere Ansammlungen von Rundzellen.

Am gehärteten Präparate in der Leber viel Pigment, das meistens amorph, aber auch hin und wieder krystallinisch, hauptsächlich im interstitiellen Gewebe liegt, welches geringe Bindegewebswucherung zeigt. Die Leberzellen sind vollkommen normal erhalten.

In der Milz sehr viel eisenhaltiges Pigment. In den Nieren sehr geringe herdweise interstitielle Processe. Die Nierenepithelien sind in der mehrfach geschilderten Weise afficirt. In den Bowmann'schen Kapseln mässiges Exsudat. Viele Cylinder.

Versuch IX.

Ein kräftiger Hund erhält den 31. October 0,2 g Toluylendiamin per os; darnach starker Icterus, der erst am 5. November nachlässt, an welchem Tage das Thier zum ersten Mal zu fressen beginnt. Der Urin zeigt die bekannten Abnormitäten. Den 8. ist der Icterus nur noch gering, daher wiederum 0,2 g Toluylendiamin; den 11. 0,3, darnach geringe Verstärkung des Icterus; den 13. wiederum 0,3, ebenso den 15. und 17. Constant mässiger Icterus; den 22. 0,3, den 26. 0,4, den 29. 0,4, den 2. December 0,5 g. Das Thier ist ausserordentlich abgemagert und sehr elend, erholt sich aber wieder. Der Icterus ist ziemlich erheblich. Den 6. 0,5 g, den 9. todt. Icterus 5½ Wochen, 11 Dosen Toluylendiamin.

Section: Icterus mit den bekannten Befunden. Gallenblase sehr gefüllt mit viel Epithel, Detritus, Schleim und Bilirubinkrystallen. In den Nieren seltene schwarzbraune Streifen. Die Leber stark ikterisch, makroskopisch keine Cirrhose.

Digitized by Google

Die mikroskopische Untersuchung ergiebt mässige Verfettung der Leberzellen, keine Glykogenreaction in denselben; die Nieren sind stark verfettet, die Epithelien erscheinen erheblich afficirt.

Am gehärteten Präparate: In der Leber sehr starke Pigmentablagerung. Das Pigment liegt bald in grösseren, bald in kleineren kugelförmigen Schollen, bald als kleine gelbe, punktförmige, amorphe Massen theils in den Leberzellen, theils in den Hohlräumen der Pfortadergefässe, theils in der Intercellularsubstanz. Die Leberzellen erscheinen stark afficirt, sie fallen sehr leicht aus, viele derselben sind klein, geschrumpft, die Zellengrenzen sind verwaschen und sehr unregelmässig. Die Kerne sind überall schön erhalten und normal gefärbt. Sehr geringe interstitielle Veränderungen, die noch an das Normale grenzen. Das Pigment findet sich meist um die Pfortader herum und auch in den Pfortadergefässen selbst; in diesen auch reichliche Milzvenenzellen, die sehr viel Pigment in sich schliessen. Mit Schwefelammonium färbt sich der grösste Theil des Pigmentes dunkelgrün, etwa zwei Drittel desselben, aber der Rest bleibt unverändert. Ein mikroskopischer Unterschied zwischen den beiden chemisch differenten Arten von Pigment lässt sich nicht auffinden. In der Milz gleichfalls sehr viel Pigment, das dort meistens in etwas grösseren Schollen abgelagert ist, als in der Leber. In der Milz ist das Pigment durch das ganze Organ verbreitet. Die Nieren zeigen sehr geringe interstitielle Processe. Die Zellen der Harnkanälchen erheblich verändert, trübe, die Grenzen derselben sind geschwunden, die Zellen sind theilweise sehr geschrumpft, theilweise gequollen, die Kerne sind aber noch gut zu färben.

Versuch X.

Mittelgrosser Hund, erhält den 12. Juni 0,2 g Toluylendiamin. Darnach starkes Erbrechen, starker Icterus. Im Urin finden sich viele büschelförmig zusammenliegende Nadeln, dieselben machen den Eindruck von Tyrosin, die chemische Untersuchung ergiebt aber, dass sie sich vollkommen verschieden von Tyrosin verhalten. Den 14. sind die Krystalle im Harn nicht mehr nachweisbar. Sie treten nur noch in sehr seltener Anzahl im Urin der nächsten Tage auf. Der Icterus blasst bis zum 21. immer mehr ab. Den 21. 0,2, ebenso den 22. und 23.; den 24. starke Allgemeinaffection, aber kein deutlicher Icterus. Den 27. 0,3, darnach erheblicher Icterus; den 3. Juli 0,35, wiederum verstärkter Icterus; den 11. 0,4, den 16. 0,45, darnach recht intensiver Icterus; den 22. 0,5 mit darauffolgendem starken Icterus. Das Thier ist sehr abgemagert und elend. Den 29. Juli 0,6 g,

Digitized by Google

den 30. todt. Vorher sehr ikterischer Urin, der die oben beschriebenen büschelförmigen Krystalle wieder in grossen Mengen enthält. Icterus bestand seit 6½ Wochen, das Thier erhielt 9 Dosen Toluylendiamin.

Section: Sehr abgemagerter Cadaver; starker Icterus. Die Leber ist sehr hart und brüchig, ikterisch. Die Gallenblase enthält sehr wenig schleimige, helle Galle, in der Zerfallsproducte, Zellen, Schleim und Fetttropfen aufzufinden sind. Die Leber ist sehr blutreich. Die Zellen derselben enthalten reichliche feine Tropfen oder Körnchen, die in Aether löslich sind. Auf Schnitten in der Leber sehr viel Pigment, anscheinend keine Bindegewebswucherung, dagegen diffuse, feine, körnige, recht bedeutende Verfettung der Leberzellen.

Die Nieren sehen sehr bunt aus. Der innere Theil derselben enthält sehr reichliche weissgelbe Streifen, daneben auch gelbbraune Züge. Mikroskopisch diffuse feinkörnige Verfettung, in den braunen Streifen Zerfallsproducte der rothen Blutkörperchen.

Die Milz ist sehr dunkel, wenig vergrössert, zeigt weiter keine Abnormitäten.

An gehärteten Präparaten: In der Leber viel Pigment, keine Vermehrung des interstitiellen Gewebes. In den Leberzellen, die theilweise zerfallen sind, färben sich die Kerne nur schwer. Vacuolen in den Leberzellen (Fett). An einzelnen Stellen sind die Leberzellen vollkommen verschwunden, zerfallen und statt ihrer ist nur ein gröberes Netzwerk sichtbar.

Die Epithelien der Nieren sind sehr stark afficirt, zerfallen, theilweise die Kerne nicht mehr färbbar, theilweise nur sehr schwer und schlecht. Keine interstitiellen Processe. Die bekannte Netzform statt der Epithelien ist sehr ausgedehnt zu finden. In den Glomerulis viel Exsudat. In einzelnen Zellen auch ein feinkörniges Pigment.

In der Milz sehr viel Pigment abgelagert. Die Zellen der Milz sehen auch stark verändert aus, geschrumpft und theilweise sogar zerfallen.

Versuch XI.

Ein kleiner junger Hund erhält den 11. August 0,25 g Toluylendiamin per os, darnach starker Icterus, der bis zum 26. fast geschwunden ist; den 26. 0,25, darnach wiederum starker Icterus, der aber bald abblasst; den 31. 0,3, den 10. September wiederum 0,3, den 25. 0,3, den 28. 0,4, den 30. 0,5, den 2. October 0,5, den 4. ist das Thier todt. Es bestand 7½ Wochen lang Icterus; das Thier erhielt 8 Dosen Toluylendiamin.

Digitized by Google

Section: Nieren wenig verändert; an der Milz Schwellung, dieselbe ist recht gross, sehr dunkel, weich. Die Leber zeigt sehr auffälliges Verhalten. Sie sieht ganz ausserordentlich gelb aus, wie bei acuter Leberatrophie, dabei zeigt sie stark eingesunkene Partien, fasst sich aber eher zu hart als zu weich an. Auf dem Durchschnitt scheinbar starke Verfettung des Organes.

Mikroskopisch in den Leberzellen sehr starke Verfettung. Das Fett ist in Gestalt von kleinen und grossen Tropfen eingelagert. Keine Glykogenreaction. In frischen Schnitten starke Verfettung der Zellen, sehr starke Verbreiterung der Interstitien mit erheblicher Einlagerung von Rundzellen. In dem interstitiellen Gewebe liegen braune Schollen in grossen Massen, die wie zerfallene, mit Gallenfarbstoff beladene Leberzellen aussehen.

Am gehärteten Präparate: In den Nieren strich- und herdweise hin und wieder recht erhebliche interstitielle Processe; in den Glomerulis und den Gefässen viel Blut. Reichliche Vacuolenbildungen in den Zellen, Netzwerke. Die Kerne der Epithelien häufig sehr blass gefärbt, aber stets vorhanden. Mässig reichliche, theilweise gelb gefärbte Cylinder, in den Bowmann'schen Kapseln wenig Exsudat.

Die Leber sieht aus wie eine leukämische; überall in dem Organe an gefärbten Präparaten grosse Kernvermehrung, die auf diffus und reichlich verbreitete Rundzellen zu beziehen ist. Daneben nur mässig reichliche interstitielle Processe (erheblich geringer als in Versuch IV). Sehr viel Pigment, meistens an den Grenzen der Leberläppchen und in der Nähe der Pfortader liegend, häufig auch in den Pfortadergefässen selbst, also aus der Milz stammend. Viele Zellen sind vollkommen mit Pigment gefüllt und sehen dann stark atrophisch aus. Im Allgemeinen sind aber die Leberzellen schön erhalten. Die Milz ist mit Blut strotzend gefüllt, enthält aber nicht besonders viel Pigment.

Versuch XII.

Ein kräftiger Hund erhält den 14. November 0,2 g Toluylendiamin ohne Erfolg; den 15. 0,3, darnach mässiger Icterus; den 22. 0,3, den 26. 0,4, den 29. 0,4, den 3. December 0,4, stets tritt nach den einzelnen Dosen erheblicher Icterus auf, der rasch abblasst. Das Thier ist erheblich afficirt, frisst wenig; den 8. 0,4, den 17. 0,4, den 22. 0,4, den 29. 0,4, den 5. Januar 0,5, den 8. 0,5, stets mässiger Icterus; den 11. 0,5, den 20. 0,5, den 24. 0,5, den 26. stirbt das Thier. Der Icterus bestand 10 Wochen, das Thier hatte 15 Dosen Toluylendiamin erhalten.

Digitized by Google

Section: Nicht unerheblicher Icterus sämmtlicher Organe. Das Blut ist sehr dunkel, überall stark geronnen. Mikroskopisch viele Schatten und Hämoglobinkrystalle. Die Nieren sehr blass, zeigen in Rinde und Mark einzelne blass-gelbe und einzelne dunkel hervortretende Streifen. Die Leber ist stark ikterisch und blutreich, fühlt sich normal an, zeigt jedenfalls keine hochgradige interstitielle Veränderung und Verfettung. Die Gallenblase ist prall gefüllt, aus dem Ductus choledochus entleert sich in den gallenarmen Darminhalt helle flockige Galle. Die Milz ist sehr dunkel, die übrigen Organe normal.

Mikroskopisch: Die Galle enthält sehr reichlich die nadelförmigen, korkzieherförmigen, pfeifenkopfähnlichen gelbbraunen Krystalle (Bilirubin), daneben sehr viel Schleim und Epithelien. Urin ist klar, ikterisch, nicht bluthaltig, enthält massenhaft in Büschelform jene Krystalle, die schon früher beschrieben sind und die jedenfalls kein Tyrosin sind.

Die Nieren sind strichweise, aber mässig verfettet, und zwar nur die geraden Harnkanälchen, einzelne sind mit gelben Pigmentmassen ausgefüllt. Recht reichliche Cylinderbildung, keine Glykogenreaction.

Die Leber zeigt sehr geringe Verfettung, mässige interstitielle Veränderungen, viele neugebildete Gallengänge, ausserordentlich starke Pigmenteinlagerungen. In den Leberzellen sehr reichliche gelbe, kleine Kugeln und Körner. Keine Glykogenreaction.

An gehärteten Präparaten: Nieren: Geringe interstitielle Herde. In den Harnkanälchen seltene veränderte Blutkörperchen und ziemlich reichliche Cylinder. In den Bowmann'schen Kapseln einiges Exsudat.

Milz ausserordentlich pigmentreich. Ueberall neben grossen Schollen kleine und kleinste Körnchen von Pigment.

Leber: Erhebliche interstitielle Processe, sehr viele neugebildete Gallengänge. Leukocytose mässigen Grades. Enorm viel Pigment, das im interstitiellen Gewebe aber auch sehr reichlich als kleine Körnchen in den Leberzellen liegt. Die Leberzellen selbst sind erheblich atrophisch, sehr klein, nehmen mit Gentianaviolett eine auffallend dunkle Farbe an. In vielen Zellen ist der Kern nicht mehr erhalten. Die interstitiellen Wucherungen scheinen sehr alt. Mit Schwefelammonium färben sich Milz und Leber ausserordentlich dunkel. Jene Körnchen in den Leberzellen werden schwarz. Ein Theil des Leberpigments bleibt aber ungefärbt. In den Nieren kein eisenhaltiges Pigment.

Digitized by Google

Versuch XIII.

Ein brauner Hund erhält den 15. Mai 0,3 g Toluylendiamin per os, den 16. geringer Icterus; der Icterus ist den 17. stärker, nimmt dann wieder ab; den 21. 0,2, den 22. wieder Zunahme des Icterus. Im Urin einzelne granulirte Cylinder; den 26. wiederum 0,2, wonach der Icterus wieder zunimmt; den 29. 0,2, den 3. Juni 0,3. Darnach erheblicher Icterus, der bis zum 9. abblasst; den 9. 0,35, den 16. 0,35, den 27. 0,35, den 28. 0,35, den 3. und 11. Juli je 0,35, den 19. 0,4, den 24. stirbt das Thier. Der Icterus bestand 9½ Wochen; 11 Dosen Toluylendiamin.

Section: Starke Abmagerung, mässiger Icterus. In der Gallenblase geringe Mengen sehr heller und schleimiger Galle; sehr starke Anämie sämmtlicher Organe. Die Leber gelbgrünlich, Oberfläche glatt; Milz gross, blutreich, nicht besonders weich, ziemlich dunkel; Nieren grünlich, Kapsel leicht abziehbar. Gelbe und grüne Streifen durchziehen die blasse Nierensubstanz, besonders die der Rinde.

Mikroskopisch: Nieren strichweise besonders in der Rinde verfettet, aber nicht hochgradig. Die Leber zeigt eine mässige Verfettung der Epithelien, sehr viel gelbes Pigment. Keine irgendwie nennenswerthe Bindegewebsvermehrung. Ein grosser Theil des Pigments färbt sich mit Schwefelammonium schwarz.

Am gehärteten Präparate: In der Leber finden sich sehr geringe interstitielle Veränderungen, in denen besonders viel Pigment liegt; der Rest befindet sich in den Leberzellen selbst, hauptsächlich liegt dasselbe in den Centris der Acini. Auffallend ist daneben eine sehr erhebliche Affection der Leberepithelien, und zwar besonders in der Peripherie der Acini. Die Zellen erscheinen dort stark verändert, die Grenzen der Zellen sind sehr schwer festzustellen, die Form ist sehr unregelmässig, die Zellen sind geschrumpft, die Kerne färben sich sehr schwer, theilweise gar nicht, die Zellen enthalten reichlich Pigment, theilweise sogar in krystallinischem Zustande.

Nieren: Zerfall der Epithelien in hohem Maasse, Netzwerk in den Zellen, Exsudate in den Kapseln, keine interstitiellen Processe. Die Kerne der Epithelien sind sehr schwer färbbar.

Milz: Auch hier sehr viel Pigment und starke Affection der Zellen, die theilweise zerfallen oder geschrumpft sind.

Fassen wir die Resultate aus den einzelnen Versuchen zusammen, so ergiebt sich, dass wir bei der chronischen Vergiftung mit Toluylendiamin im Ganzen dieselben Befunde erheben können, wie bei der acuten. Eine mässige Verfettung einzelner Organe (Leber und Nieren) ist nicht wunderbar bei dem Zustande von Anämie, in welchen die

Digitized by Google

Versuchsthiere gerathen. Dieselbe nimmt niemals jene Grade an, die wir bei der Phosphorvergiftung kennen und ist mit derselben absolut nicht in Vergleich zu bringen. Eine interstitielle Entzündung besonders der Leber wird von dem Toluylendiamin im Gegensatz zum Phosphor auch nicht hervorgerufen. Die Processe, welche wir in der Leber der Versuchsthiere finden, sind alte, die wir nicht auf die Wirkung des Toluylendiamin zurückführen dürfen; durch sie hat sich Afanassiew täuschen lassen. Beweisend sind dafür besonders Versuch IV und Versuch XIII, der erstere eine acute Vergiftung, bei welcher sich in der Leber des Thieres sehr hochgradige interstitielle Wucherungen finden, der zweite eine chronische, durch 9½ Wochen ausgedehnte Vergiftung, bei welcher sich in der Leber des Thieres nur Spuren einer interstitiellen Veränderung finden, deren pathologische Natur überhaupt angezweifelt werden muss. Vielleicht sind bei anderen experimentellen Arbeiten, in welchen ähnliche Leberveränderungen aufgefunden und als Ergebnisse der stattgehabten Eingriffe beschrieben sind, die gleichen Einwürfe zu machen. Ich denke hier vor Allem an die Arbeit von Lassar[1]), der bei seinen Versuchsthieren ausgedehnte interstitielle Entzündung besonders der Leber als die Folge seiner Experimente beschrieben hat. Sehr wichtig ist aber der Einfluss des Toluylendiamin auf die Zellen der Milz und Leber, die ich in meinen früheren Untersuchungen schon postulirt hatte, die ich nunmehr nachzuweisen im Stande war. In beiden Organen findet sich eine erhebliche Affection der Epithelien, die ihre Gestalt verändern, schrumpfen, theilweise sogar zerfallen.

Das Pigment, welches in einzelnen Fällen enorm reich in Leber und Milz abgelagert ist, theilweise in krystallinischem Zustande, meistens jedoch amorph, ist bald mehr auf die Epithelien, bald mehr auf das interstitielle Gewebe vertheilt. Die Leukocytose der Leber, die bei der acuten Vergiftung hervorstach, tritt bei der chronischen Vergiftung sehr zurück. Die Untersuchungen der Galle geben differente Resultate, je nach dem Stadium, in welchem das Thier zur Section kommt. Bald enorme Reichhaltigkeit der Galle an massenhaften Bilirubinkrystallen, bald ein Inhalt der Gallenblase, den wir als Galle kaum mehr ansprechen können und der wohl lediglich das schleimige Product der Gallenblase selbst ist. In der Milz neben den Zellenveränderungen sehr bedeutende Ablagerungen eines meist grossscholligen Pigments. Mit Schwefelammonium wird dasselbe mit geringen Ausnahmen schwarz, ganz im Gegensatz zur Leber, wo sich

1) Ueber Erkältung. Virchow's Archiv. 79. Bd.

Digitized by Google

nur etwa $^2/_3$ als eisenhaltig erweisen. Die Gmelin'sche Reaction, auf die ich sehr zur Unterscheidung der beiden Arten von Pigment rechnete, liess mich stets (in Uebereinstimmung mit Minkowski und Naunyn) im Stiche. Die Härtungsmethode mit Sublimatlösung war noch nicht bekannt, als diese Experimente schon abgeschlossen waren.

In den Nieren findet sich das exquisite Bild einer parenchymatösen Nephritis: massenhaftes Zugrundegehen der Epithelien, Cylinderbildungen, Ausfüllung gewisser Kanäle mit Detritusmassen und Hämoglobinkrystallen. Die interstitiellen Veränderungen in den Nieren sind alt und kommen nicht in Betracht, dagegen ist die strichweise Verfettung der Epithelien hervorzuheben. Der Vorgang über die Wirkung des Toluylendiamin scheint mir nun vollkommen geklärt, und wir sind in der Lage, uns folgendes Bild derselben zu entwerfen.

Das Erste ist die Auflösung der rothen Blutkörperchen (Afanassiew), daran anschliessend Hämoglobinurie (besonders Katzen) und Vermehrung des Gallenfarbstoffes durch Vermittlung der Leber. Anämie der Thiere, Verfettung der drüsigen Organe in mässigem Grade infolge davon. Acute parenchymatöse Nephritis, Untergang der Nierenepithelien. Starke Beeinträchtigung der Epithelien von Milz und Leber, vielleicht direct durch das Toluylendiamin hervorgerufen, vielleicht indirect durch Kreisen eines stark veränderten Blutes mit seinen Zerfallsproducten, die sich schliesslich in Leber und Milz in grossen Mengen, theils umgewandelt in ein eisenfreies Pigment ablagern. Ich betrachte es als eine erhebliche Lücke meiner Arbeit, dass ich nicht das Knochenmark mit seinen Veränderungen in derselben genügend berücksichtigt habe. Vielleicht habe ich bald Gelegenheit, diese Lücke auszufüllen. Schliesslich, und dies ist sehr interessant, zeigen sich im Urin der Versuchshunde, besonders bei chronischer Vergiftung, in einzelnen Fällen sehr reichliche, in Büschelform zusammenliegende Krystalle, die kein Tyrosin sind, und deren Vorkommen auf Stoffwechselanomalien in dem Thierkörper deutet. Die genauere Untersuchung dieser Krystalle behalte ich mir vor.

Heidelberg, den 2. März 1887.

LIBRARY OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA.
Digitized by Google

Digitized by Google

7 DAY USE
RETURN TO
BIOLOGY LIBRARY
TEL. NO. 642-2531
This publication is due on the LAST DATE
and HOUR stamped below.

NOV [illegible]	

RB17A-10m-9,'73
(R2493s10)4188-A-32

General Library
University of California
Berkeley

Digitized by Google

RB1
A6
V.23
104148
104148
BIOLOGY
LIBRARY
G

Digitized by Google

Digitized by Google